

ビンゼレックス® 適正使用ガイド

監修:自治医科大学 皮膚科学 教授 小宮根 真弓 先生
東邦大学医学部内科学講座 膠原病学分野 教授 亀田 秀人 先生

ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体製剤
(ビメキズマブ(遺伝子組換え)製剤)

薬価基準収載

ビンゼレックス® 皮下注160mg
オートインジェクター・シリンジ
皮下注320mg
オートインジェクター

320mg製剤
新発売

Bimzelx®
(bimekizumab)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]
- 1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.5参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Contents

ビンゼレックスの治療フローチャート	4
はじめに	5
ご処方の前に	6
■ ご確認いただきたいこと	6
■ 本剤投与対象となる患者	6
■ 投与禁忌となる患者	7
■ 特定の背景を有する患者	8
■ その他の注意が必要な患者	9
■ インフォームド・コンセントの実施	12
■ 用法及び用量	12
■ 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の診断と用法及び用量について	12
■ 乾癬性関節炎患者の診断と用法及び用量について	13
■ 化膿性汗腺炎患者の診断と用法及び用量について	15
■ 在宅自己注射にあたっての注意	21
■ 投与前の確認事項	22
投与にあたって	25
■ 投与当日の確認事項	25
■ 投与時の注意事項	25
■ 注射部位	25
■ 自己注射に関する事項	26
■ 投与後の確認事項	27
起こりうる副作用と対策	30
■ 重篤な感染症	30
■ 好中球数減少	33
■ 重篤な過敏症反応	35
■ 炎症性腸疾患	37
■ 悪性腫瘍	39
■ カンジダ感染	41
■ 副作用一覧〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉	44
■ 副作用一覧〈乾癬性関節炎〉	48
■ 副作用一覧〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉	50
■ 副作用一覧〈化膿性汗腺炎〉	52
参考資料	55
引用文献	61
関連情報	62

ビンゼレックスの治療フローチャート

対象患者の選択 (P6~11参照)

- ・適応症の確認
- ・禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意の確認

適合

不適合

他の治療法を検討してください

インフォームド・コンセントの実施 (P12参照)

投与前の問診・検査 (P22~24参照)

- ・結核(問診、ツベルクリン反応検査、胸部画像検査、インターフェロン γ 遊離試験)
- ・B型肝炎(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体スクリーニング)
- ・カンジダ感染(口腔カンジダ症等)
- ・炎症性腸疾患

結核、B型肝炎、
カンジダ感染、
炎症性腸疾患
が認められない

カンジダ感染
が認められる

炎症性腸疾患
が認められる

潜在性
結核感染

B型肝炎ウイル
ス(HBV)既感
染(疑いを含む)

活動性結核、
HBs抗原陽性、
HBV-DNA陽性

必要に応じて
治療を検討

専門医に相談

抗結核薬の
予防投与

HBV-DNA量
が20IU/mL未
満であることを
確認

活動性結核、B
型肝炎に対す
る治療を行っ
てください

ビンゼレックスの投与 (P25~26参照)

患者への注意喚起 (P27参照) 副作用のモニタリング及び対策実施 (P28~54参照)

胸部X線検査、
インターフェロ
ン γ 遊離試験を
定期的(2~6カ
月毎等)に実施

肝機能とHBV-
DNA量のモニ
タリングを定期
的に実施

はじめに

IL-17A及びIL-17Fは、密接に関連した炎症誘発性サイトカインであり、IL-23依存性のTh17細胞やIL-23非依存性の自然免疫細胞等の様々な細胞から産生され¹⁾、ホモ二量体及びヘテロ二量体を形成します²⁾。両サイトカインの発現レベルの上昇は、乾癬性関節炎を含む乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎などの免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協働し炎症を増幅します³⁻⁸⁾。また、近年、表面抗原分類(CD)4+Tヘルパー(Th)17細胞、IL-17A及びIL-17受容体Aが乾癬性関節炎に関与することが明らかになりました⁴⁾。

ビンゼレックスはヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体で、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対して選択的に結合してその作用を阻害することで、炎症反応を抑制します。IL-17Aを標的とする抗体は、乾癬性関節炎を含む乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎に対して有効性を示しますが、既存の治療薬でIL-17AとIL-17Fの両方の活性を選択的に阻害するものではありません。なお、ヒト皮膚線維芽細胞を用いた*in vitro*試験によって、ビンゼレックスによるIL-17AとIL-17F両方の阻害は、サイトカイン産生及び好中球の遊走に対し、抑制作用を示すことが報告されています³⁾。

このような特性を持つビンゼレックスは、2020年7月に米国及び欧州において、尋常性乾癬を効能又は効果として承認申請が行われ、欧州では2021年8月、米国では2023年10月に承認されました。本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅱ相、国際共同第Ⅲ相臨床試験(BE VIVID試験)及び国際共同第Ⅲ相臨床試験の長期継続投与試験(BE BRIGHT試験)の結果をもとに、2022年1月に「既存治療で効果不十分な下記疾患：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として、製造販売承認を取得しました。

また、乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BE OPTIMAL試験、BE COMPLETE試験)、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BE MOBILE-1試験)、強直性脊椎炎患者を対象とした試験(BE MOBILE-2試験)の結果をもとに、2023年12月に「既存治療で効果不十分な下記疾患：乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能又は効果、化膿性汗腺炎を患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験(BE HEARDI試験)、日本人も参加した国際共同第Ⅲ相臨床試験(BE HEARDⅡ試験)、及び国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験の結果をもとに、2024年9月に「化膿性汗腺炎」の効能又は効果が追加承認されました。

さらに、注射回数の減数などにより患者さんの治療負担の軽減が期待できる剤形として320mgオートインジェクターを開発し、2025年1月に製造販売承認を取得しました。

本冊子は、ビンゼレックスをより安全にご使用いただくために作成いたしました。ご処方にあたり本冊子の内容を十分にご理解いただきたくお願い申し上げます。

ご処方の前に

ご確認いただきたいこと

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.5参照]

本剤投与対象となる患者

4. 効能又は効果

ビンゼレックス皮下注160mg シリンジ

ビンゼレックス皮下注160mg オートインジェクター

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

化膿性汗腺炎

ビンゼレックス皮下注320mg オートインジェクター

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

化膿性汗腺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

- ・ 光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・ 難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

〈化膿性汗腺炎〉

5.5 化膿性汗腺炎に対し局所療法や抗菌薬の投与が必要となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。[1.3参照]

5.6 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.9、17.1.10参照]

■ 投与禁忌となる患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 特定の背景を有する患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1、2.2、8.2参照]

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

9.1.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性があります。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意してください。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導してください。

9.1.2 本剤を投与する前に、結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行う等結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導してください。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないでください。

9.1.3 報告例は限られるものの、乾癬及び他疾患を対象とした本剤の臨床試験において、炎症性腸疾患の発現及び活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤投与により症状増悪がみられたことが報告されています。

9.5 カニクイザルにおいて、出生児の血漿中ビメキズマブ濃度は母動物と同程度で、胎盤を通過することが示唆されています。

9.6 本剤のヒト乳汁への移行性については不明ですが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られており、本剤も移行する可能性があります。

9.7 小児等における臨床試験は実施されておられません。

9.8 母集団薬物動態解析の結果、高齢者において薬物濃度への影響は認められませんでした。高齢者における一般的な注意事項として十分な観察を行ってください。

■ その他の注意が必要な患者

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

ご処方の前に

患者選択チェックリスト

本剤の処方にあたり本チェックリストをご確認の上、検討いただきますようお願い申し上げます。

【効能又は効果】

次の項目が「**いいえ**」の場合には、適応外となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
<ul style="list-style-type: none"> 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者 難治性の皮疹又は膿疱を有する患者 	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
<ul style="list-style-type: none"> 乾癬性関節炎 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者 		
<ul style="list-style-type: none"> 強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る患者 		
<ul style="list-style-type: none"> X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる患者 		
<ul style="list-style-type: none"> 化膿性汗腺炎 局所療法や抗菌薬の投与を行っても臨床症状が残る患者 		

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**には、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認	
重篤な感染症の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
活動性結核の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**には、患者の状態に十分注意してください。

項目	確認	
感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
炎症性腸疾患の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
授乳婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【その他注意が必要な患者】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**には、併用を避けてください。

項目	確認	
他の生物製剤を使用している	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
生ワクチン接種を検討している	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

解説
適応外使用となります。本剤投与について再検討してください。

解説
重篤な感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、本剤を投与しないでください。
活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるので、本剤を投与しないでください。
本剤の成分に対して過敏症のある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、本剤を投与しないでください。

解説
感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、十分な観察を行ってください。
結核の診療経験がある医師に相談してください。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与してください。 <ul style="list-style-type: none"> 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
炎症性腸疾患の症状を悪化させるおそれがあるので、十分な観察を行ってください。
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。一般に生理機能が低下しています。

解説
本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので、併用は避けてください。
本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないでください。

■ インフォームド・コンセントの実施

本剤の治療の開始に際して、患者又はご家族に以下の点を説明してください。本剤の有益性と危険性をご理解いただき、本剤による治療について同意を得た上で治療を開始してください。

- ・本剤の効果、予想される副作用、副作用の対策等
- ・本剤が疾病を完治させる薬剤ではないこと
- ・投与方法と投与スケジュールを順守すること
- ・本剤投与後に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医に連絡すること

■ 用法及び用量

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

■ 尋常性乾癬、膿胞性乾癬、乾癬性紅皮症患者の診断と用法及び用量について

乾癬には、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、滴状乾癬、inverse乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症等の病型がありますが、尋常性乾癬が乾癬全体の約80%～90%を占める最も一般的な病型とされ、本邦でも約90%を占めます^{9,10)}。尋常性乾癬患者の約80%は軽度～中等度の症状にとどまりますが、残りの20%は体表面積の5%を超える病変や、頭皮、性器、手や爪といった部位の病変等、より重度の症状を呈します^{11,12)}。膿疱性乾癬は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、時に致死的な経過を辿る全身炎症性疾患で、重症度が高くなっています。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴です¹³⁾。本邦における膿疱性乾癬の患者数は、乾癬全体の約1%とされ¹⁰⁾、難病医療法に基づき厚生労働大臣が指定する疾患（指定難病）にも指定されています。乾癬性紅皮症は、乾癬の皮疹が全身に及び、びまん性の潮紅、落屑を伴い紅皮症化した状態を指し、重症型の乾癬として位置付けられています¹⁴⁾。本邦における乾癬性紅皮症の患者数は、膿疱性乾癬と同様に乾癬全体の約1%とされます¹⁰⁾。

尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第IIb相試験(PS0010試験)における用法及び用量ごとのPASI90改善率は**表1**のとおりです。この結果から、中等度～重度の皮疹については、用量依存的に改善率が高くなっていることが示されています($p < 0.0001$) [ロジスティック回帰モデル(固定効果: 投与群、地域、過去の生物学的製剤への曝露の有無)、線形予測変数モデル(プラセボ=-2、本剤64mg Q4W=-1、本剤160mg Q4W=0、本剤320mg Q4W=1、本剤480mg Q4W=2)、本剤320mgLD+160mg Q4Wは解析に含めなかった]。

表1 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第IIb相試験(PS0010試験)における12週時のPASI90改善率(FAS、NRI)¹⁵⁾

プラセボ	本剤 64mg Q4W	本剤 160mg Q4W	本剤 320mgLD+ 160mg Q4W	本剤 320mg Q4W	本剤 480mg Q4W	p値 (名目上のp値)
0(0/42)	46.2(18/39)	67.4(29/43)	75.0(30/40)	79.1(34/43)	72.1(31/43)	<0.0001

改善率 % (n/N)、ロジスティック回帰モデル(固定効果: 投与群、地域、過去の生物学的製剤への曝露の有無)、線形予測変数モデル(プラセボ=-2、本剤64mg Q4W=-1、本剤160mg Q4W=0、本剤320mg Q4W=1、本剤480mg Q4W=2)、本剤320mgLD+160mg Q4Wは解析に含めなかった。

PASI: 乾癬面積・重症度指標 FAS: 最大の解析対象集団 LD: 負荷投与 Q4W: 4週間隔投与

対象: 中等度～重度の尋常性乾癬患者250例

方法: 本剤64mg Q4W群、本剤160mg Q4W群、本剤160mg Q4W/負荷用量(LD)群、本剤320mg Q4W群、本剤480mg Q4W群、プラセボ群に1:1:1:1:1の割合で無作為に割り付け、本剤64mg Q4W群は本剤64mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W群は本剤160mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W/LD群は本剤320mgを負荷投与後、4週時に160mg投与を開始し、その後4週間隔で投与し、本剤320mg Q4W群は本剤320mgを4週間隔で投与し、本剤480mg Q4W群は本剤480mgを4週間隔で投与し、プラセボ群はプラセボを4週間隔で投与した。

■ 乾癬性関節炎患者の診断と用法及び用量について

本剤は、乾癬性関節炎に対する用法及び用量が、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、化膿性乾癬炎に対する用法及び用量と異なります。

乾癬性関節炎の臨床経過としては、皮膚症状が関節症状に先行して発症する例が90%程度であり、乾癬性関節炎発症リスクは乾癬の皮膚症状の重症度と相関するという報告があります。ただし、いったん発症した関節症状と皮膚症状の重症度は直接には相関せず、関節症状が軽度で皮膚症状が重症である場合や、関節症状が重症でも皮膚症状が軽度にとどまる場合も少なくありません¹⁶⁾。

そのため、本剤を使用するにあたっては、乾癬性関節炎患者の皮膚症状と関節症状それぞれに対する治療上の必要性を考慮した診断及び治療が必要と判断されています¹⁷⁾。

乾癬性関節炎患者を対象とした海外第IIb相試験(PA0008試験)における用法及び用量ごとのACR改善率は**表2**のとおりです。また、乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第III相二重盲検試験(PA0010及びPA0011試験)において、皮疹を合併した患者における皮疹の重症度別の有効性の成績は**表3**及び**表4**のとおりです。

表2 乾癬性関節炎患者を対象とした海外第IIb相試験におけるACR50改善率(FAS、NRI) <海外データ>¹⁸⁾

評価時点	プラセボ	本剤 16mg Q4W	本剤 160mg Q4W	本剤 320mgLD+ 160mg Q4W	本剤 320mg Q4W
12週	7.1(3/42)	26.8(11/41)	41.5(17/41)	46.3(19/41)	24.4(10/41)
48週	-	-	53.7(22/41)	51.2(21/41)	63.4(26/41)

改善率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 FAS: 最大の解析対象集団 LD: 負荷投与 Q4W: 4週間隔投与

対象: 活動性乾癬性関節炎患者206例

方法: [二重盲検期間(0-12週)]本剤16mg Q4W群、本剤160mg Q4W群、本剤320mg Q4W群、本剤160mg Q4W/負荷用量(LD)群、プラセボ群に1:1:1:1:1の割合で無作為に割り付け、本剤16mg Q4W群は本剤16mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W群は本剤160mgを4週間隔で投与し、本剤320mg Q4W群は本剤320mgを4週間隔で投与し、本剤160mg Q4W/LD群は本剤320mgを負荷投与後、4週時に160mg投与を開始し、その後4週間隔で投与し、プラセボ群はプラセボを4週間隔で投与した。

[用量盲検期間(12-48週)]12週間の二重盲検期間の後、患者は用量盲検期間に移行した。12週時来院時に、二重盲検期間にプラセボ群又は本剤16mg Q4W群であった患者は、本剤160mg Q4W投与群又は本剤320mg Q4W投与群に1:1の割合で再無作為化された。二重盲検期間に本剤160mg Q4W群又は本剤160mg Q4W/LD群であった患者は、本剤160mg Q4W投与を継続した。二重盲検期間に本剤320mg群Q4Wであった患者は、本剤320mg Q4W投与を継続した。

表3 乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PA0010試験)における皮疹の重症度別の有効性成績 (BSAが3%以上の患者を対象とした解析、NRI)¹⁹⁾

	評価時点	中等度～重度 ^a			軽度 ^b		
		本剤 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W	プラセボ/本剤 160mg Q4W	本剤 160mg Q4W	ADA 40mg Q2W	プラセボ/本剤 160mg Q4W
ACR50改善率	16週	45.9 (17/37)	40.0 (4/10)	12.0 (3/25)	48.3 (87/180)	56.9 (33/58)	5.2 (6/115)
	52週	67.6 (25/37)	40.0 (4/10)	72.0 (18/25)	59.4 (107/180)	62.1 (36/58)	60.0 (69/115)
IGA 0/1達成率 ^c	16週	64.9 (24/37)	20.0 (2/10)	8.0 (2/25)	47.3 (79/167)	36.5 (19/52)	2.9 (3/104)
	52週	64.9 (24/37)	50.0 (5/10)	64.0 (16/25)	53.3 (89/167)	51.9 (27/52)	51.0 (51/104)
PASI75改善率	16週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	4.0 (1/25)	75.0 (135/180)	67.2 (39/58)	14.8 (17/115)
	52週	89.2 (33/37)	60.0 (6/10)	96.0 (24/25)	80.0 (144/180)	67.2 (39/58)	82.6 (95/115)
PASI90改善率	16週	73.0 (27/37)	40.0 (4/10)	0 (0/23)	58.9 (106/180)	41.4 (24/58)	3.5 (4/115)
	52週	81.1 (30/37)	50.0 (5/10)	92.0 (23/25)	69.4 (125/180)	62.1 (36/58)	72.2 (83/115)
PASI100改善率	16週	37.8 (14/37)	0 (0/10)	0 (0/23)	49.4 (89/180)	24.1 (14/58)	2.6 (3/115)
	52週	59.5 (22/37)	20.0 (2/10)	60.0 (15/25)	61.1 (110/180)	53.4 (31/58)	66.1 (76/115)

改善率及び達成率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 PASI: 乾癬面積・重症度指標 ADA: アダリムマブ BSA: 体表面積 IGA: 医師による全般的評価 Q4W: 4週間隔投与

a ベースラインのBSAが10%以上、IGAが3以上かつPASIスコアが12以上を満たす患者

b ベースラインのBSAが3%以上かつ、BSA10%未満、IGAが3未満又はPASIスコアが12未満のいずれかを満たす患者

c ベースラインのIGAスコアが2未満の患者を除く

対象: 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者852例

方法: 本剤160mg Q4W群、プラセボ群、アダリムマブ40mg Q2W群に3:2:1の割合で無作為に割り付け、本剤160mg Q4W群では治療期間を通して本剤160mgを4週間隔で投与、プラセボ群では二重盲検投与期間にプラセボを投与し、実薬投与盲検期間に本剤160mg 4週間隔皮下投与に再割り付けし、アダリムマブ40mg Q2W群では治療期間を通してアダリムマブ40mgを2週間隔で皮下投与した。

表4 乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PA0011試験)における皮疹の重症度別の投与16週時の有効性成績 (BSAが3%以上の患者を対象とした解析、NRI)²⁰⁾

	中等度～重度 ^a		軽度 ^b	
	本剤 160mg Q4W	プラセボ	本剤 160mg Q4W	プラセボ
ACR50改善率	36.4 (16/44)	0 (0/12)	50.8 (67/132)	6.6 (5/76)
IGA 0/1達成率 ^c	65.9 (29/44)	0 (0/12)	58.8 (70/119)	4.3 (3/70)
PASI75改善率	81.8 (36/44)	0 (0/12)	82.6 (109/132)	11.8 (9/76)
PASI90改善率	65.9 (29/44)	0 (0/12)	69.7 (92/132)	7.9 (6/76)
PASI100改善率	54.5 (24/44)	0 (0/12)	59.8 (79/132)	5.3 (4/76)

改善率及び達成率 % (n/N)

ACR: 米国リウマチ学会 PASI: 乾癬面積・重症度指標 BSA: 体表面積 IGA: 医師による全般的評価 Q4W: 4週間隔投与

a ベースラインのBSAが10%以上、IGAが3以上かつPASIスコアが12以上を満たす患者

b ベースラインのBSAが3%以上かつ、BSA10%未満、IGAが3未満又はPASIスコアが12未満のいずれかを満たす患者

c ベースラインのIGAスコアが2未満の患者を除く

対象: 1～2剤のTNFα阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者400例

方法: 本剤160mg Q4W群、プラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付けし、本剤160mg Q4W群には本剤160mgを4週間隔で投与、プラセボ群にはプラセボを4週間隔で投与した。

■ 化膿性汗腺炎患者の診断と用法及び用量について

本剤は、化膿性汗腺炎に対する用法及び用量が、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する用法及び用量と異なります。

化膿性汗腺炎は、皮膚深層の疼痛性炎症性病変を特徴とする慢性、炎症性及び再発性の皮膚疾患であり、通常、腋窩、鼠径及び肛門性器部等の間擦部に発現します²¹⁾。化膿性汗腺炎では、しばしば炎症性の結節が生じ、膿瘍形成に進行し、断裂して瘻孔を形成し、その後癒痕を形成することがあります。このため、多くの化膿性汗腺炎患者には過去の炎症に起因する永続的な後遺症が発現し、これらは病変部を含む皮膚領域の外科的切除によってのみ治療可能です。また、化膿性汗腺炎は、複数の合併症（肛門、尿道及び直腸の狭窄及び瘻孔等）と関連し、化膿性汗腺炎病変のため生じる著しい癒痕及び線維化は、拘縮及び四肢の可動性の制限を引き起こす可能性があります^{22,23)}。多くの患者の重症度は軽度又は中等度（通常、多くが中等度）であり、重度は4%～28%と報告されています^{24,25)}。

化膿性汗腺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（HS0003試験）、国際共同第Ⅲ相試験（HS0004試験）及び国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（HS0005試験）における用法及び用量ごとの各有効性評価項目の達成率、変化量等は**表5～表8**の通りです。

本剤の化膿性汗腺炎に対する用法及び用量は、盲検下で実施した2つの第Ⅲ相臨床試験（HS0003及びHS0004試験）における有効性に関する以下の結果に基づき、「成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。」を通常の用法及び用量としています。

[HS0003及びHS0004試験における有効性に関する結果]

- ・ 主要有効性評価項目とした16週時のHiSCR₅₀達成率について、プラセボとの統計的有意差（両側有意水準2.5%）が本剤320mg Q4W投与では一方の試験でのみ示されたのに対し、本剤320mg Q2W投与では両試験で示された。
- ・ 16週時までの評価においてHiSCR₇₅達成率、HSSDDの改善率（臨床的意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）及び炎症性結節数のベースラインからの変化量については、本剤320mg Q2W投与でより良好な改善が認められた。
- ・ 16週以降48週までの病変、症状及び健康関連の生活の質に基づくすべての評価項目において、本剤320mg Q2W投与及び本剤320mg Q4W投与で同様の有効性が認められた。

これに加えて、HS0003及びHS0004試験の有効性の各評価項目の結果（**表5～表7**）及び、非盲検長期継続投与試験であるHS0005試験において本剤320mg Q4W投与から本剤320mg Q2W投与へ変更された患者における有効性の結果（**表8**）に基づき、本剤が十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用されることを踏まえ、患者の状態に応じた用法及び用量の選択肢として「なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。」を設けています。

表5 化膿性汗腺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HS0003試験) における16週時の各有効性評価項目 (RS、MI) <海外データ>²⁶⁾

		プラセボ (N=72)	本剤 320mg Q4W (N=144)	本剤 320mg Q2W (N=289)
HiSCR ₅₀ 達成率 ^{a)}	達成率 %	28.7	45.3	47.8
	p値		0.030	0.006*
HiSCR ₇₅ 達成率 ^{a)}	達成率 % (95%信頼区間)	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4 (27.8, 39.1)
DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	-2.532±0.783	-5.106±0.603	-5.214±0.472
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD) のベースラインからの絶対変化量 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	-0.971±0.392	-1.523±0.297	-2.157±0.225
ベースラインのスコアが3以上の患者における最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 (臨床的に意義のある患者ごとの変化に基づく) ^{b)}	改善率 % (95%信頼区間)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)

HiSCR₅₀達成率: p値: ロジスティック回帰 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用)

DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量: 共分散分析 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用 共変量: ベースライン値)

HSSDDのベースラインからの絶対変化量: 共分散分析 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用、鎮痛薬の使用 共変量: ベースライン値)

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response DLQI: Dermatology Life Quality Index HSSDD: Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary
RS: 無作為化解析対象集団 MI: 多重代入 Q4W: 4週間隔投与 Q2W: 2週間隔投与

*第一種過誤率を0.025に設定した

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成又は非改善とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

b) 試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には多重補完法により欠測が補完された。

対象: 中等度～重度の化膿性汗腺炎患者505例

方法: 本剤320mg Q2W/Q2W群、本剤320mg Q4W/Q4W群、本剤320mg Q2W/Q4W群、プラセボ/本剤320mg Q2W群に2:2:2:1の割合で無作為に割り付け、本剤320mg Q2W/Q2W群は本剤320mgを2週間隔で投与し、本剤320mg Q4W/Q4W群は本剤320mgを4週間隔で投与し、本剤320mg Q2W/Q4W群は16週までは本剤320mgを2週間隔で投与し、16週以降は本剤320mgを4週間隔で投与し、プラセボ/本剤320mg Q2W群は16週まではプラセボを2週間隔で投与し、16週以降は本剤320mgを2週間隔で投与した。

表6 化膿性汗腺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HS0004試験)における16週時の各有効性評価項目 (RS、MI)²⁷⁾

		プラセボ (N=74)	本剤 320mg Q4W (N=144)	本剤 320mg Q2W (N=291)
HiSCR ₅₀ 達成率 ^{a)}	達成率 %	32.2	53.8	52.0
	p値		0.004*	0.003*
HiSCR ₇₅ 達成率 ^{a)}	達成率 % (95%信頼区間)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7 (25.7, 41.7)	35.7 (30.1, 41.3)
病変が再燃した患者の割合 (16週時まで) ^{a)}	割合 % (95%信頼区間)	28.0 (17.6, 38.4)	23.6 (16.5, 30.7)	28.8 (23.5, 34.1)
DLQI総スコアのベースラインからの 絶対変化量 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	-2.382±0.640	-4.776±0.529	-4.692±0.405
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD) の ベースラインからの絶対変化量 ^{b)}	最小二乗平均値 ±標準誤差	-0.299±0.334	-1.197±0.272	-1.564±0.228
ベースラインのスコアが3以上の患者に おける最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 (臨床的に意義のある患者ごとの変化に 基づく) ^{b)}	改善率 % (95%信頼区間)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)

HiSCR₅₀達成率: p値: ロジスティック回帰 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用)

DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量: 共分散分析 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用 共変量: ベースライン値)

HSSDDのベースラインからの絶対変化量: 共分散分析 (固定効果: 治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用、鎮痛薬の使用 共変量: ベースライン値)

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response DLQI: Dermatology Life Quality Index HSSDD: Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary

RS: 無作為化解析対象集団 MI: 多重代入 Q4W: 4週間隔投与 Q2W: 2週間隔投与

*第一種過誤率を0.025に設定した

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成又は非改善とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

b) 試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には多重補完法により欠測が補完された。

対象: 中等度～重度の化膿性汗腺炎患者509例

方法: 本剤320mg Q2W/Q2W群、本剤320mg Q4W/Q4W群、本剤320mg Q2W/Q4W群、プラセボ/本剤320mg Q2W群に2:2:2:1の割合で無作為に割り付け、本剤320mg Q2W/Q2W群は本剤320mgを2週間隔で投与し、本剤320mg Q4W/Q4W群は本剤320mgを4週間隔で投与し、本剤320mg Q2W/Q4W群は16週までは本剤320mgを2週間隔で投与し、16週以降は本剤320mgを4週間隔で投与し、プラセボ/本剤320mg Q2W群は16週まではプラセボを2週間隔で投与し、16週以降は本剤320mgを2週間隔で投与した。

表7 16週及び48週時の各有効性評価項目の推移 (HS0003及びHS0004試験、RS、MI^{a)} [HiSCR_{50/75/90}達成率] 又はOC [HiSCR構成要素及びDLQI総スコア]^{26,27)}

	評価時点	HS0003試験<海外データ>				HS0004試験			
		プラセボ/ 本剤 320mg Q2W (N=72)	本剤 320mg Q4W/ Q4W (N=144)	本剤 320mg Q2W/ Q4W (N=146)	本剤 320mg Q2W/ Q2W (N=143)	プラセボ/ 本剤 320mg Q2W (N=74)	本剤 320mg Q4W/ Q4W (N=144)	本剤 320mg Q2W/ Q4W (N=146)	本剤 320mg Q2W/ Q2W (N=145)
HiSCR ₅₀ 達成率	16週時	28.7 [18.1, 39.3]	45.3 [36.8, 53.8]	47.8 [41.8, 53.7]		32.2 [21.4, 42.9]	53.8 [45.4, 62.1]	52.0 [46.1, 57.8]	
	48週時	31.7 [20.3, 43.1]	35.2 [26.6, 43.9]	40.2 [31.7, 48.7]	40.5 [31.8, 49.2]	55.8 [44.0, 67.6]	51.2 [42.6, 59.9]	44.5 [36.0, 53.0]	45.7 [37.0, 54.3]
HiSCR ₇₅ 達成率	16週時	18.4 [9.3, 27.5]	24.7 [17.3, 32.1]	33.4 [27.8, 39.1]		15.6 [7.2, 24.0]	33.7 [25.7, 41.7]	35.7 [30.1, 41.3]	
	48週時	26.6 [15.9, 37.3]	28.6 [20.5, 36.7]	28.1 [20.2, 35.9]	31.0 [22.8, 39.1]	48.5 [36.7, 60.4]	44.3 [35.7, 53.0]	32.8 [24.8, 40.8]	36.2 [27.8, 44.6]
HiSCR ₉₀ 達成率	16週時	11.3 [3.9, 18.7]	17.1 [10.6, 23.7]	20.4 [15.6, 25.2]		5.9 [0.4, 11.4]	19.0 [12.4, 25.6]	19.7 [15.1, 24.4]	
	48週時	15.9 [7.0, 24.8]	18.5 [11.4, 25.7]	19.3 [12.4, 26.3]	20.7 [13.5, 27.8]	33.6 [22.3, 44.9]	30.9 [23.0, 38.9]	26.1 [18.6, 33.5]	26.0 [18.2, 33.7]
膿瘍の 総数	ベース ライン	2.9±6.6 (72)	4.5±8.4 (144)	3.7±6.1 (289)		2.4±2.8 (74)	3.5±5.0 (144)	3.3±5.9 (291)	
	16週時	2.9±7.5 (65)	1.8±5.2 (124)	1.3±3.3 (257)		1.5±2.4 (70)	1.6±5.2 (133)	1.1±4.3 (265)	
	48週時	0.7±1.5 (44)	0.5±1.4 (86)	0.5±1.1 (104)	0.6±1.6 (97)	0.4±1.2 (61)	0.9±4.2 (109)	0.8±4.4 (107)	0.5±1.4 (110)
炎症性 結節の 総数	ベース ライン	12.2±10.0 (72)	13.3±22.4 (144)	11.6±11.4 (289)		11.4±6.7 (74)	14.1±13.3 (144)	13.4±12.2 (291)	
	16週時	7.7±10.7 (65)	6.7±9.0 (124)	6.0±9.2 (257)		7.7±7.9 (70)	7.2±10.4 (133)	6.4±9.3 (265)	
	48週時	3.1±5.1 (44)	4.2±7.6 (86)	3.8±5.0 (104)	2.7±3.9 (97)	2.2±2.9 (61)	3.7±9.3 (109)	3.2±6.7 (107)	3.0±5.6 (110)
膿瘍及び 炎症性 結節の 総数	ベース ライン	15.0±11.9 (72)	17.8±25.3 (144)	15.3±13.5 (289)		13.9±7.8 (74)	17.6±15.4 (144)	16.7±15.5 (291)	
	16週時	10.6±13.3 (65)	8.5±11.2 (124)	7.3±10.3 (257)		9.2±8.7 (70)	8.9±14.2 (133)	7.4±12.3 (265)	
	48週時	3.8±5.3 (44)	4.7±7.8 (86)	4.3±5.5 (104)	3.3±4.6 (97)	2.6±3.4 (61)	4.6±12.3 (109)	4.0±10.1 (107)	3.5±6.1 (110)
排膿性 瘻孔の 総数	ベース ライン	3.2±4.0 (72)	3.8±4.9 (144)	4.0±4.9 (289)		3.5±3.7 (74)	2.8±3.1 (144)	3.6±4.0 (291)	
	16週時	2.8±3.9 (65)	2.3±3.9 (124)	2.4±3.9 (257)		3.0±3.6 (70)	1.7±3.0 (133)	1.8±3.2 (265)	
	48週時	1.0±1.9 (44)	1.6±2.4 (86)	1.5±3.0 (104)	1.6±2.6 (97)	1.8±3.5 (61)	1.1±2.1 (109)	1.5±2.9 (107)	1.3±2.1 (110)
DLQI 総スコア	ベース ライン	12.4±8.0 (71)	12.8±7.6 (144)	11.5±6.6 (281)		11.9± 6.1 (72)	10.5±7.0 (141)	10.6±6.5 (287)	
	16週時	9.1±7.5 (65)	7.5±6.6 (124)	6.4±5.7 (253)		8.8±6.6 (70)	5.9±5.7 (133)	6.0±5.5 (267)	
	48週時	6.6±7.1 (40)	6.6±5.9 (85)	6.1±6.6 (103)	5.2±5.2 (95)	5.0±4.7 (61)	4.2±5.2 (108)	4.8±5.2 (106)	4.6±4.7 (108)

達成率: % [95%信頼区間]、各スコア: 平均値±標準偏差 (例数)

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response DLQI: Dermatology Life Quality Index MI: 多重代入 OC: 欠測値の補完を行わないデータ プラセボ/本剤 320mg Q2W: 16週時までプラセボを2週間隔投与/48週時まで本剤320mgを2週間隔投与 Q4W/Q4W: 16週時まで4週間隔投与/48週時まで4週間隔投与 Q2W/Q4W: 16週時まで2週間隔投与/48週時まで4週間隔投与 Q2W/Q2W: 16週時まで2週間隔投与/48週時まで2週間隔投与 RS: 無作為化解析対象集団

表8 化膿性汗腺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験(HS0005試験)における本剤Q4W投与から本剤Q2W投与へ切替を行った患者における各有効性評価項目の推移(FAS、OC)²⁸⁾

評価時点	本剤Q4W投与			本剤Q2W投与						
	-12週	-8週	-4週	0週*	4週	8週	12週	16週	20週	24週
HiSCR ₅₀ 達成率 % (n/Nsub)	95.1 (58/61)	86.7 (65/75)	87.7 (64/73)	60.7 (51/84)	82.2 (60/73)	87.2 (68/78)	91.0 (61/67)	94.3 (66/70)	95.1 (58/61)	93.0 (53/57)
HiSCR ₇₅ 達成率 % (n/Nsub)	90.2 (55/61)	82.7 (62/75)	76.7 (56/73)	39.3 (33/84)	57.5 (42/73)	74.4 (58/78)	82.1 (55/67)	82.9 (58/70)	77.0 (47/61)	84.2 (48/57)
HSSQ改善率 % (n/Nsub)	60.0 (3/5)	—	—	78.2 (61/78)	—	—	100 (2/2)	86.1 (62/72)	—	(0/1)
ベースラインからのDLQIの変化量 (n)	-3.0 (5)	—	—	-6.4 (84)	—	—	-1.3 (3)	-6.8 (77)	—	7 (1)
HiSCR ₉₀ 達成率 % (n/Nsub)	72.1 (44/61)	65.3 (49/75)	56.2 (41/73)	19.0 (16/84)	39.7 (29/73)	47.4 (37/78)	65.7 (44/67)	68.6 (48/70)	62.3 (38/61)	61.4 (35/57)
ベースラインからの膿瘍及び炎症性結節数の変化量 (n)	-3.5 (61)	-3.2 (75)	-3.3 (75)	-2.4 (84)	-2.7 (73)	-3.1 (79)	-3.3 (67)	-3.2 (73)	-3.4 (61)	-3.6 (59)
ベースラインからの炎症性結節数の変化量 (n)	-8.9 (61)	-9.7 (75)	-9.4 (75)	-7.3 (84)	-8.9 (73)	-9.6 (79)	-9.7 (67)	-10.0 (73)	-10.2 (61)	-10.4 (59)
ベースラインからの非膿性瘻孔数の変化量 (n)	-3.6 (61)	-3.4 (75)	-3.4 (75)	-2.9 (84)	-2.9 (73)	-3.1 (79)	-3.0 (67)	-3.4 (73)	-3.4 (61)	-3.6 (59)
ベースラインからの炎症性結節数の変化率 % (n)	-92.4 (60)	-88.4 (74)	-83.0 (73)	-54.8 (82)	-74.0 (71)	-83.4 (77)	-86.6 (65)	-89.2 (71)	-87.5 (59)	-84.4 (57)

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response HSSQ: Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire DLQI: Dermatology Life Quality Index
 Nsub: number of study participants with nonmissing data available at the visit (当該来院時に測定された患者数) FAS: 最大の解析対象集団 OC: 欠測値の補完を行わないデータ Q4W: 4週間隔投与 Q2W: 2週間隔投与

*4週間隔(Q4W)から2週間隔(Q2W)に切り替えた時点

対象: 中等度～重度の化膿性汗腺炎患者

方法: 先行試験(HS0003試験又はHS0004試験)のいずれかを完了した中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する患者に対しての36、40及び44週時の平均病変数を先行試験のベースラインの病変数と比較して算出したHiSCR₉₀達成状況に基づいて、試験薬[本剤320mgを2週間隔(Q2W)又は4週間隔(Q4W)]の投与を受けた。HiSCR₉₀を達成した患者は、低用量群である本剤320mg Q4W群に割り付けられた。本剤320mg Q4W群の患者が、ベースライン(先行試験のベースライン)と比較して、膿瘍及び炎症性結節の総数における平均90%以上の改善をいずれかの連続する8週間で維持できなかった場合(規定来院で実施した病変評価に基づく)、又はいずれか1回の来院時に、膿瘍及び炎症性結節の総数のベースライン(先行試験のベースライン)からの改善が75%未満であった場合、試験責任医師は患者と協議の上、本剤320mg Q2Wへの増量を可とした。

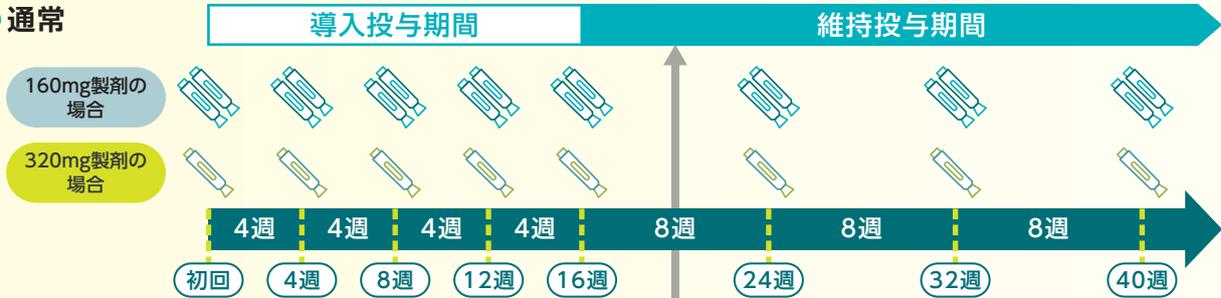
注: 非盲検長期継続投与試験(HS0005試験)への移行時にHiSCR₉₀を達成しており、HS0005試験を本剤320mg Q4W投与で開始し、その後本剤320mg Q2W投与に切り替えを行った84例のデータを対象とした解析。規制当局からの指示に基づき承認審査対応の一環としてHS0005試験実施中に実施された事後解析であり、指示時点で入手可能であった有効性データに基づく(治験総括報告書等の作成を目的としたデータカットに基づく解析ではない)。

なお、当該データは非盲検下のデータであり、本剤320mg Q4W投与から本剤320mg Q2W投与へ変更した際の有効性及び安全性を評価するための比較対照試験は実施していない。

投与スケジュール

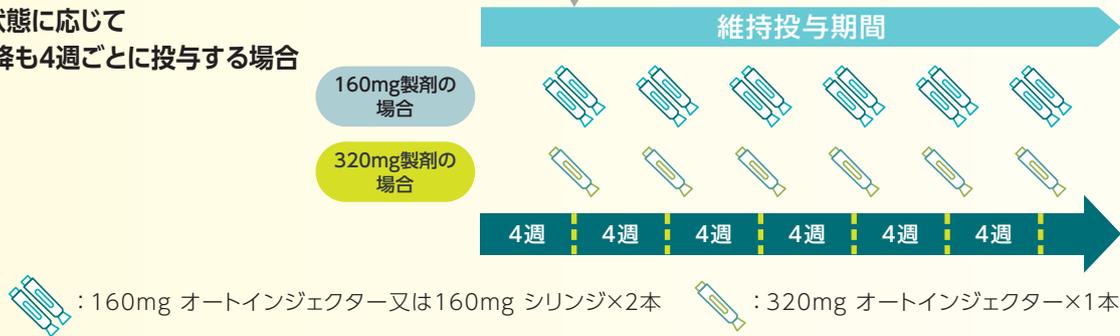
● 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

● 通常



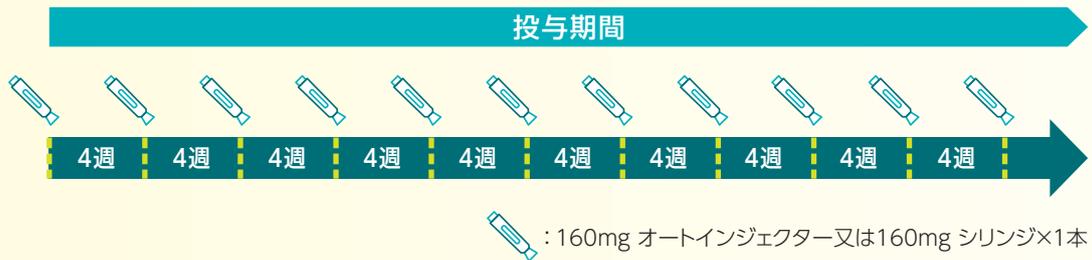
維持投与期間における投与間隔は患者の状態に応じて変更可能

● 患者の状態に応じて
16週以降も4週ごとに投与する場合



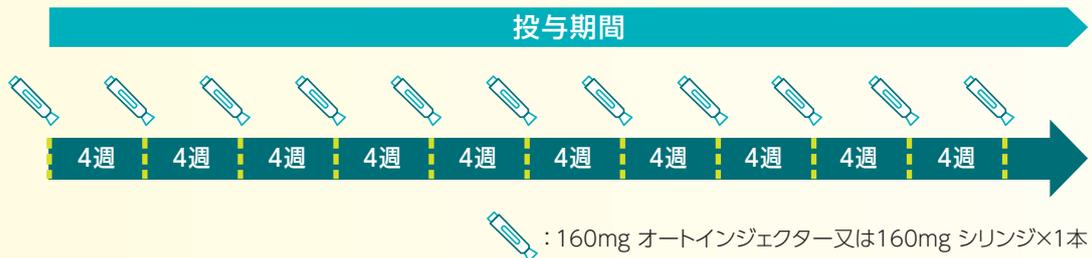
: 160mg オートインジェクター又は160mg シリンジ×2本 : 320mg オートインジェクター×1本

● 乾癬性関節炎



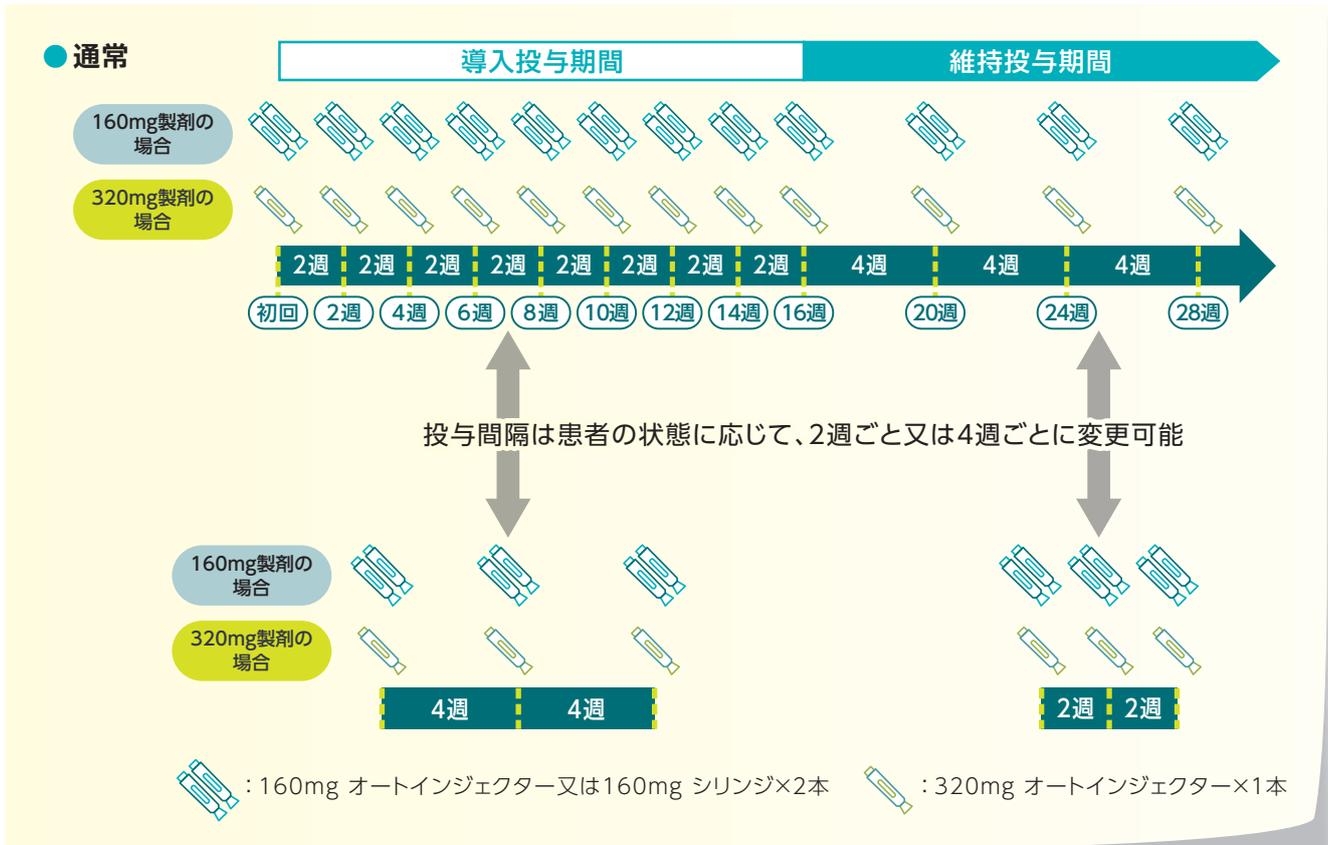
: 160mg オートインジェクター又は160mg シリンジ×1本

● 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎



: 160mg オートインジェクター又は160mg シリンジ×1本

● 化膿性汗腺炎



在宅自己注射にあたっての注意

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.6 自己投与は4週間隔以内の投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

投与前の確認事項

本剤の投与に際して、**治療開始前チェックリスト**を参考にしながら、患者の状態を確認してください。
また、本剤の投与前には次の項目について確認してください。

問診：既往歴、合併症等(治療開始前チェックリスト)

※消化器症状が発現している場合は、炎症性腸疾患の可能性も念頭におき、専門医に相談してください。

検査：

- ・結核検査(P23：生物学的製剤治療時の結核予防対策)
- ・B型肝炎検査(P24：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン)

上記以外にも、必要に応じて血液検査やその他の感染症等に関する検査を実施してください。

治療開始前チェックリスト

<input type="checkbox"/> は必須項目			
〈治療前検査項目〉			
血液/尿検査			
<input type="checkbox"/> WBC	(/ μ L)	<input type="checkbox"/> KL-6	(U/mL)
<input type="checkbox"/> リンパ球	(/ μ L)	<input type="checkbox"/> 抗核抗体*1	()
<input type="checkbox"/> CRP	(mg/dL)	<input type="checkbox"/> 尿一般	()
<input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン	(pg/mL)		
感染症検査			
<input type="checkbox"/> HBs抗原	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HCV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBs抗体	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HIV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBc抗体	(陰性・陽性)	<input type="checkbox"/> HTLV-I抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) (HBsまたはHBc抗体陽性の場合)			
結核検査			
<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応*2 注射部位() 注射日(/) 判定日(/)		<input type="checkbox"/> 判定(陰性・陽性・強陽性) 発赤(× mm) 硬結(無・有) 水疱(無・有) 二重発赤(無・有) 壊死(無・有)	
<input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査*2()			
画像検査			
<input type="checkbox"/> 胸部X線*3 (異常なし・異常あり)		<input type="checkbox"/> 胸部CT*3 (異常なし・異常あり)	
〈問診事項〉			
<input type="checkbox"/> ピンゼレックス(及びタンパク製剤)等に対する 過敏症の既往	無・有	<input type="checkbox"/> その他の呼吸器疾患()	無・有
<input type="checkbox"/> アレルギー歴()	無・有	<input type="checkbox"/> 糖尿病	無・有
<input type="checkbox"/> 活動性結核	無・有	<input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患()	無・有
<input type="checkbox"/> 結核患者(家族・職場)との接触歴	無・有	<input type="checkbox"/> うつ血性心不全	無・有
<input type="checkbox"/> 結核感染歴	無・有	<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍()	無・有
<input type="checkbox"/> 結核治療歴	無・有	<input type="checkbox"/> 脱髄疾患の既往(家族歴)	無・有
<input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症等)	無・有	<input type="checkbox"/> 妊娠/授乳	無・有
<input type="checkbox"/> 感染症()	無・有	<input type="checkbox"/> ワクチン接種()	無・有
<input type="checkbox"/> 間質性肺炎	無・有	<input type="checkbox"/> 全身治療歴	無・有

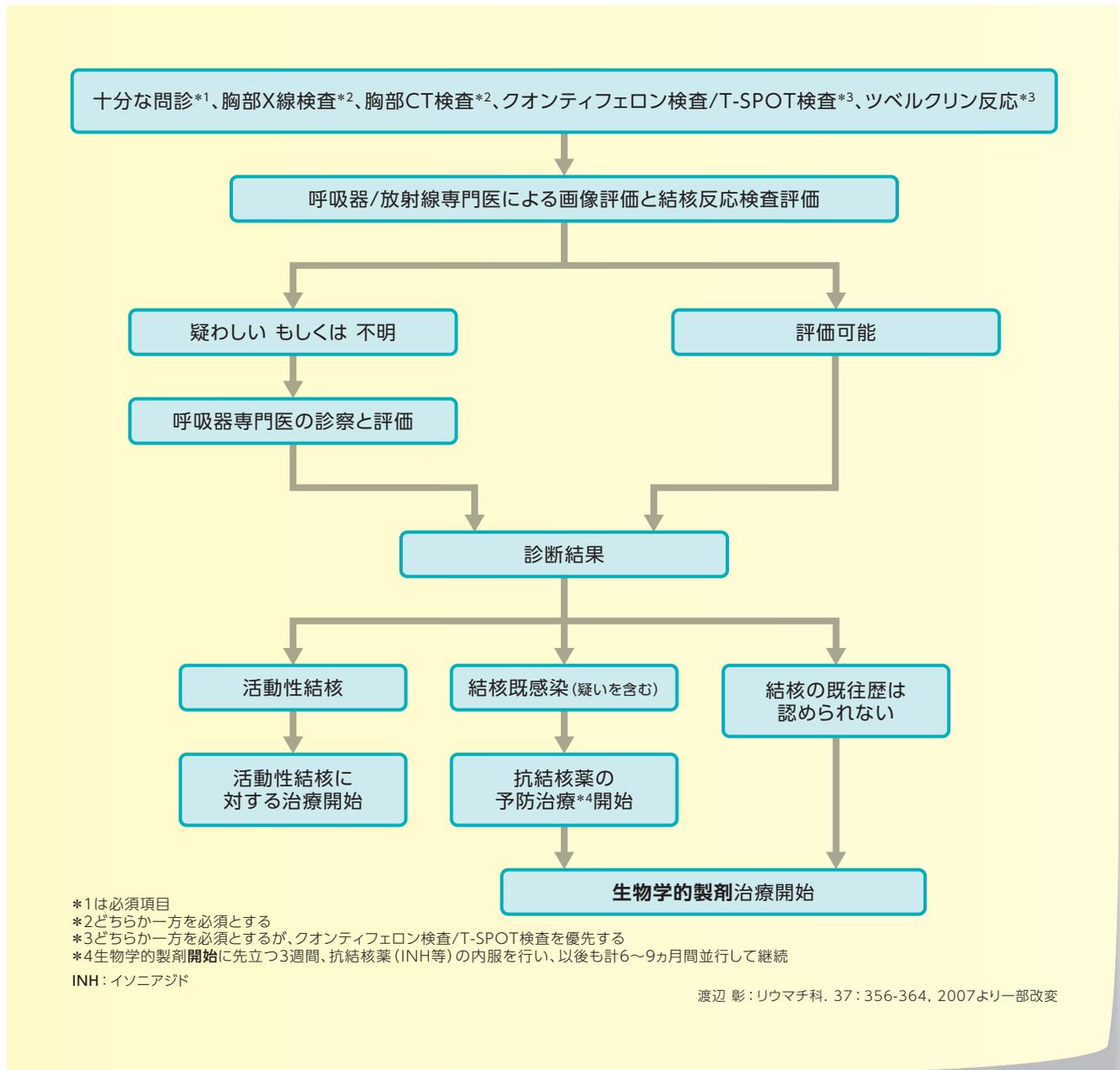
*1 抗核抗体検査はTNF阻害薬使用時に行う。

*2 どちらか一方を必須とするが、クオンティフェロン検査/T-SPOT検査を優先する。

*3 どちらか一方を必須とする。

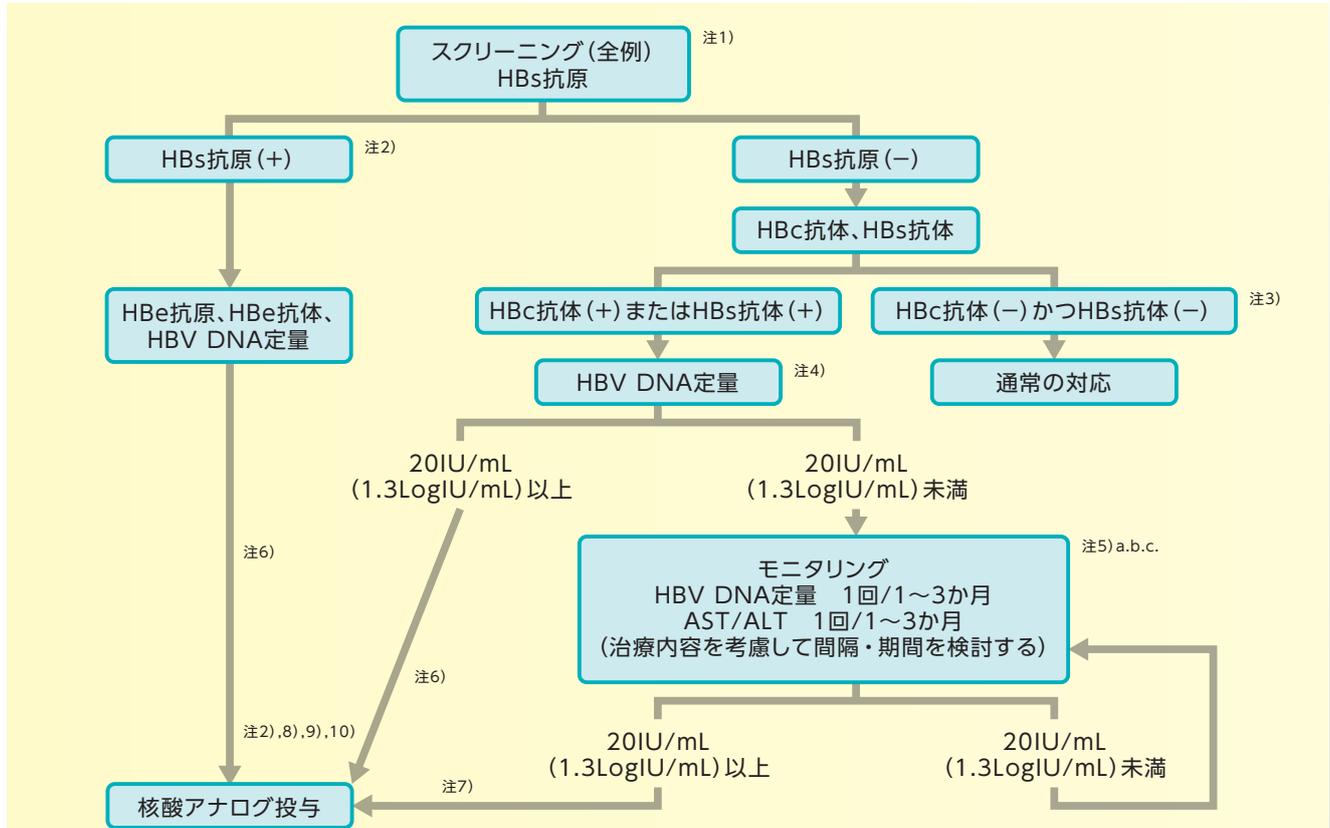
本剤は、感染症の症状を悪化させるおそれや、感染のリスクを増大させる可能性があるため、投与に際しては、結核感染の有無を確認してください。

生物学的製剤治療時の結核予防対策



本剤は、感染症の症状を悪化させるおそれや、感染のリスクを増大させる可能性があるため、投与に際しては、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



- 補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。
- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HbC抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HbC抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HbC抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHbC抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHbC抗体、HBs抗体未測定の場合および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オピヌズマブ(ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
 b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
 c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
 ①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHbC抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

投与にあたって

投与当日の確認事項

- 本剤の投与前には、十分な問診等により、感染症が疑われる症状(発熱、咳、痰、鼻水、頭痛、だるさ等)が認められる場合は、本剤の投与を延期してください。
- 患者のご家族等、同居者が感染症等の伝染性疾患に罹患している場合は、本剤の投与延期をご検討ください。

投与時の注意事項

- 使用期限を確認してください。使用期限を過ぎている場合は使用しないでください。
- 投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻してから投与してください。電子レンジや温水を使用して本剤を温めないでください。
- 本剤を振らないでください。
- 注射液が変色している場合は使用しないでください(注射液は本来、無色又は淡い褐黄色を呈した澄明又はわずかに濁りのある淡い褐黄色です)。
- 投与前に内容物を目視により確認してください。内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないでください。
- 硬いところに落とした場合や、デバイス(注射器)にひびや損傷がみられる場合は使用しないでください。
- 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないでください。
- 注射は下記の要領で行ってください。

〈オートインジェクターの場合〉

1. 注射部位をアルコール綿で消毒します。
2. 注射部位の皮膚を軽くつまみ、薬液確認窓が見えるようにデバイスを握ります。
3. 160mg製剤：皮膚に対して垂直にデバイスをあて、2回目の確認音が鳴るまでしっかり押し付け、注射します。
320mg製剤：皮膚に対して垂直にデバイスをあて、2回目の確認音が鳴るまでしっかり押し付け、注射します。
その後もデバイスを押し付けたまま、ゆっくり5秒数えてください。

〈シリンジの場合〉

1. 注射部位をアルコール綿で消毒します。
 2. 注射部位の皮膚を軽くつまみ、注射します(プランジャーヘッドを最後までしっかり押し込んでください)。
- 使用済みのデバイスはキャップを元に戻さずに適切に廃棄してください。
 - 本剤は、1回使用の製剤です。再使用しないでください。

注射部位

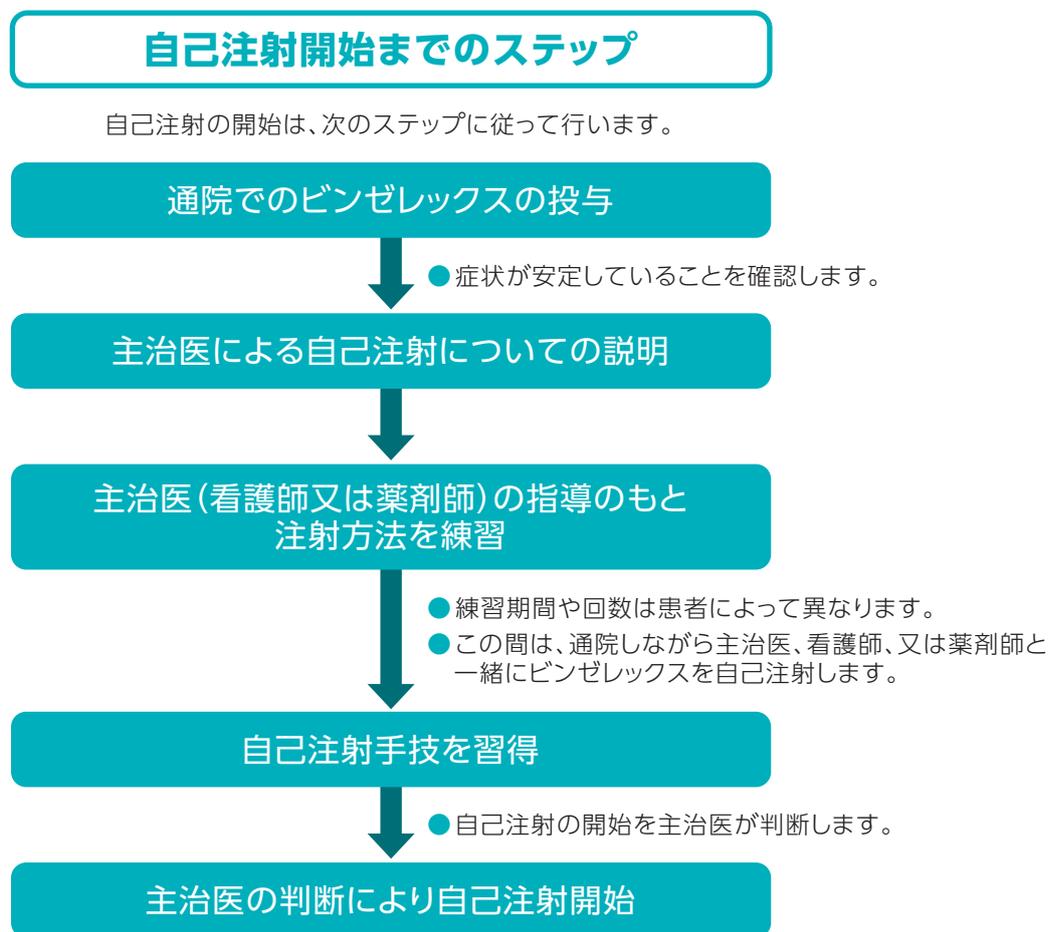
- 推奨される注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部*です。
*本人以外が注射する場合
- 1回の投与で2本打つ場合には、1本目と2本目の注射箇所は少なくとも3cm離してください。
- 前回とは違う箇所に注射してください。
- 腹部に注射する際はへその周り5cm以内は避けてください。
- 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、癬痕、皮膚線条がある部位、乾癬及び化膿性汗腺炎の病変部位には注射しないでください。

自己注射に関する事項

ビンゼレックスは治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者について自己注射が可能です。自己注射の適用については、その妥当性を慎重に検討し、以下の事項に留意してください。

- 自己注射は、4週間隔以内の投与の場合のみとする。
- 自己注射に関する十分な教育訓練を実施する。
- 本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認する。
- 医師の管理指導のもとで実施する。

また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己注射を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等適切な処置を行ってください。使用済み注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行ってください。



8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.6 自己投与は4週間隔以内の投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

■ 投与後の確認事項

患者への注意事項

本剤投与中は患者に以下の点に注意するよう、ご指導をお願いします。

- 感染症を防ぐため、日頃からうがいや手洗いをし、規則正しい生活を心がけてください。
- 予防接種を受ける場合には、事前に必ず主治医にご相談ください。
- 妊娠していることが分かった場合には、すぐに主治医にご相談ください。

また、本剤を投与中に、次のような症状があらわれた場合には、次の受診日を待たずに直ちに病院に連絡し、感染症が疑われる時には、必要に応じて他科及び他施設の連携先を受診するようにご指導をお願いします。

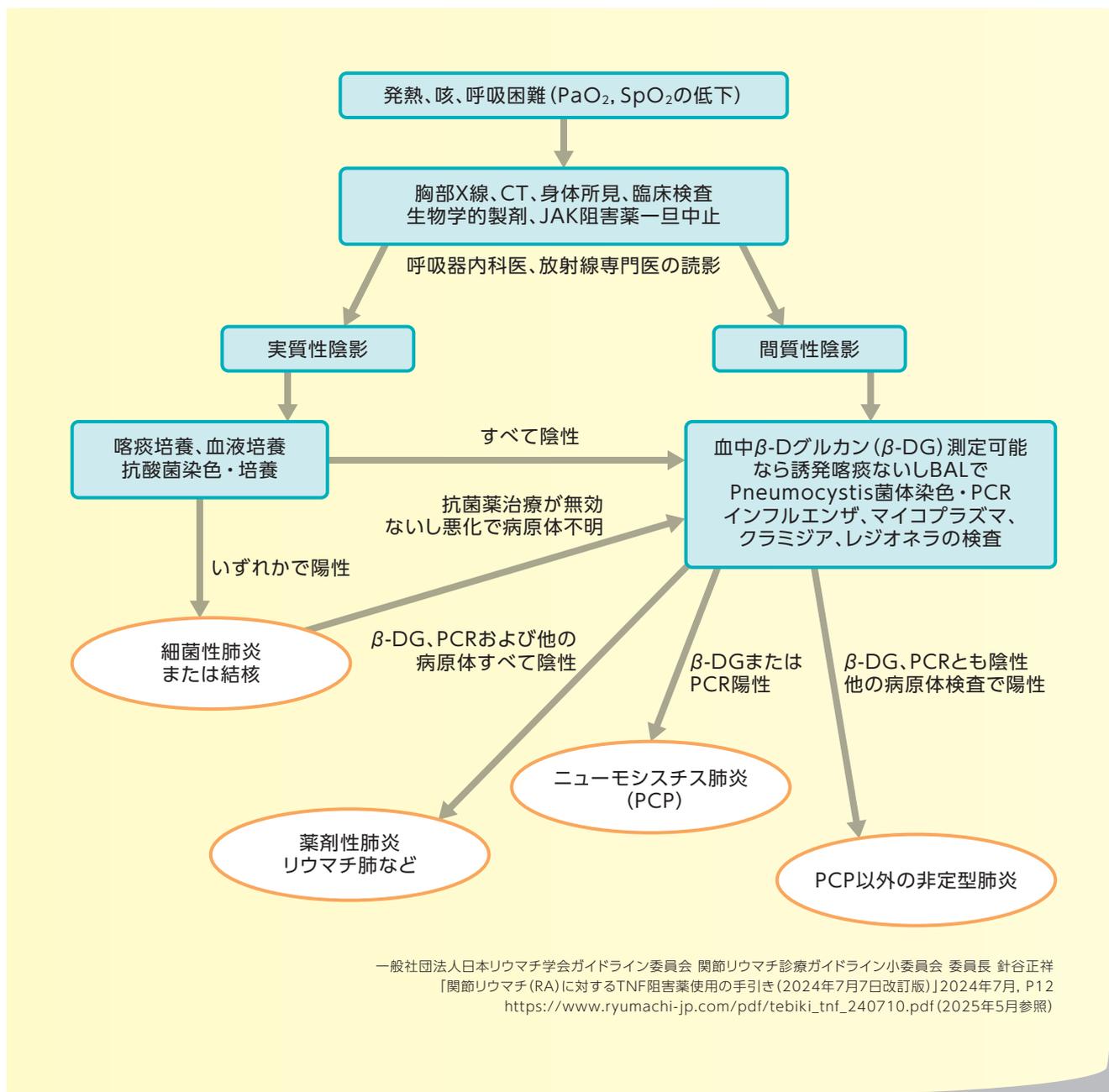
- 口の中の痛み、舌の痛み、味覚異常がある。
- 発熱、咳、鼻水、のどの痛み、頭痛、悪寒等、風邪のような症状が続く。
- 皮膚に今までとは違う発疹(蕁麻疹等)、かゆみが出た。
- 息苦しさがある。
- 冷や汗が出る、動悸がする。
- 体のだるさを感じる。
- 腹痛、下痢、便に粘液や血が混じる。
- 体重が減った。食欲がない。
- 肛門の違和感や痛み、膿が出る。

投与後に行う検査

本剤の投与中は細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査及び処置を実施してください。発熱、咳、呼吸困難（息苦しさ）等の症状の訴えがある場合には、細菌性肺炎・結核・ニューモシチス肺炎（PCP）や薬剤性肺炎等を想定した対処が必要です。**生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート**に従って診断してください。

本剤投与後の経過観察には、**治療開始後チェックリスト**をご参照ください。

生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



一般社団法人日本リウマチ学会ガイドライン委員会 関節リウマチ診療ガイドライン小委員会 委員長 針谷正祥
 「関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版)」2024年7月, P12
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_tnf_240710.pdf (2025年5月参照)

「関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版)」の詳細については、P55～60の参考資料をご参照ください。
 間質性肺炎の診断及び治療に関しては、「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020」(日本呼吸器学会/日本リウマチ学会)をご確認ください。

治療開始後チェックリスト

治療開始後1ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後3ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後6ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 抗核抗体* () <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査 () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)
治療開始後12ヵ月	<input type="checkbox"/> WBC (/ μ L) <input type="checkbox"/> CRP (mg/dL) <input type="checkbox"/> 血中 β -Dグルカン (pg/mL) <input type="checkbox"/> 抗核抗体* () <input type="checkbox"/> 胸部X線 () <input type="checkbox"/> 胸部CT(必要時) () <input type="checkbox"/> クオンティフェロン検査/T-SPOT検査 () <input type="checkbox"/> 肝機能検査 () <input type="checkbox"/> 他の血液・尿一般検査 () (HBsまたはHBc抗体陽性の場合) <input type="checkbox"/> HBs抗体価 () <input type="checkbox"/> HBV-DNA定量 (20IU/mL未満・20IU/mL以上) <input type="checkbox"/> カンジダ感染(口腔カンジダ症)等 (無・有)

以後は半年毎を目安に実施(HBs/HBc抗体陽性の場合はより頻回に行うことが望ましい)。

*抗核抗体検査はTNF阻害薬使用時に行う。また、抗核抗体が陽性の場合には抗dsDNA抗体の測定も検討する。

発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には、そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い、フローチャート(P28:生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート)に従って診断・治療を実施する。

起こりうる副作用と対策

■ 重篤な感染症

ビンゼレックスはIL-17A及びIL-17Fに対して選択的に結合して阻害する、IgG1サブクラスの遺伝子組換えヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体です。生物学的製剤による免疫調整は、感染症の潜在的风险と関連しています。IL-17A及びIL-17Fは、様々な病原体による粘膜表皮免疫に対する防御に関与しており、IL-17の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性があります^{29,30}。乾癬患者集団における重篤な感染症の発現率は908/100,000人年との報告があります³¹。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])^{*1}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は2/670例(0.3%)報告され、エンテロウイルス感染及び肺炎 各1例で、転帰は回復でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])^{*2}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は25/1,789例(1.4%)報告され、2例以上に報告された重篤な感染症の有害事象は蜂巣炎3例、虫垂炎及びブドウ球菌性膿瘍 各2例で、転帰は回復でした。25例中7例は、治験薬と関連ありと判断されました。食道カンジダ症1例及び肛門膿瘍1例の2例は治験薬の投与を中止しました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析^{*3}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は1/77例(1.3%)に食道カンジダ症が報告されました。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB^{*4}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は乾癬性紅皮症患者で1/11例(9.1%)に細菌性肺炎が報告されました。本事象の重症度は高度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至りませんでした。尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬患者では報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)^{*5}

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は3/698例(0.4%)報告され、肺炎2例(0.3%)及び気管支炎1例(0.1%)が報告されました。肺炎の転帰はいずれも回復であり、気管支炎の転帰は軽快でした。

Ig: immunoglobulin (免疫グロブリン)

● **乾癬性関節炎患者を対象とした**

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2) ※6

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は30/1,413例(2.1%)報告され、2例以上報告された重篤な感染症の有害事象はコロナウイルス感染7例(0.5%)、蜂巣炎3例(0.2%)、肺炎3例(0.2%)、上気道感染2例(0.1%)、尿路感染2例(0.1%)、耳感染2例(0.1%)でした。

蜂巣炎(3例)は治験薬の投与を中止し、転帰は回復でした。コロナウイルス感染(5例)、肺炎及び上気道感染(各2例)については治験薬の投与を一度中止した後、投与を再開しましたが、重篤な感染症の再発はありませんでした。9例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、治験薬と関連ありと判断されました。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした**

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1) ※7

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は1/349例(0.3%)報告され、A型肝炎1例でした。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした**

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2) ※8

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は31/928例(3.3%)報告され、2例以上報告された重篤な感染症の有害事象は肺炎4例(0.4%)、虫垂炎、丹毒、連鎖球菌感染及びコロナウイルス感染 各3例(0.3%)等でした。

虫垂炎及び直腸周囲潰瘍は重症度が高度であり、1件(憩室炎)は治験薬と関連ありと判断されました。いずれの事象も転帰は回復でした。

● **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS]) ※9**

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は1/861例(0.1%)報告され、蜂巣炎1例でした。本事象の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至りませんでした。転帰は回復でした。

● **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS]) ※10**

ビンゼレックス投与で発現した重篤な感染症の有害事象は22/1,041例(2.1%)報告され、2例以上報告されたPT別での重篤な感染症の有害事象は、蜂巣炎3例(0.3%)、コロナウイルス感染2例(0.2%)でした。

4例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、治験薬と関連ありと判断されました。転帰は回復が19件、軽快が3件、未回復が1件、死亡が1件でした。

※1: 第Ⅲ相臨床試験(PS0009試験、PS0013試験)の導入期間(投与開始から16週目まで)にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団
 ※2: 第Ⅱ相臨床試験(PS0010試験、PS0011試験、PS0016試験、PS0018試験)及び第Ⅲ相臨床試験(PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験、PS0014試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団、PS0014試験コホートBの日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のデータを含む。
 ※3: 中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者を対象に、ビンゼレックスの有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相二重盲検比較試験(PS0009試験)における日本人集団
 ※4: 新規に登録された日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象に、ビンゼレックスの安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅲ相長期継続投与試験(PS0014試験)
 ※5: 第Ⅲ相臨床試験(PA0010試験、PA0011試験)の導入期間(投与開始から16週目まで)にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団
 ※6: 第Ⅱ相臨床試験(PA0008試験、PA0009試験)及び第Ⅲ相臨床試験(PA0010試験、PA0011試験、PA0012試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団
 ※7: 第Ⅲ相臨床試験(AS0010試験、AS0011試験)の導入期間(投与開始から16週目まで)にビンゼレックスを4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団
 ※8: 第Ⅱ相臨床試験(AS0008試験、AS0009試験、AS0013試験)及び第Ⅲ相臨床試験(AS0010試験、AS0011試験、AS0014試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団
 ※9: 第Ⅲ相臨床試験(HS0003試験、HS0004試験)の導入期間(投与開始から16週目まで)にビンゼレックスを2週間隔及び4週間隔又はプラセボを投与された患者で構成される安全性併合解析対象集団
 ※10: 第Ⅱ相臨床試験(HS0001試験)及び第Ⅲ相臨床試験(HS0003試験、HS0004試験、HS0005試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団

対策

本剤の投与に際しては、重篤な感染症があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会作成の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)」に沿ったスクリーニング及び予防的措置を確実に実施してください。
- 投与中に重篤な感染症があらわれた場合や感染症が標準治療により改善されない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないでください。
- 患者に対して、感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう指導してください。



【乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022年版)】より抜粋

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者(抜粋)

- 生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。したがって、感染症治療を最優先し、感染症が十分にコントロールできる状態になってから治療を開始すべきである。
- 生物学的製剤による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシチス肺炎(PCP)などを想定した対処を行う(P28:生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート参照)。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には、 β -Dグルカンを含む検査値の推移に注意し、ST合剤などの積極的な予防投与も考慮する。なおニューモシチス肺炎は、市販後調査ではインフリキシマブ使用症例に多く発現しており、TNF阻害薬を使用する際にはとりわけ注意が必要である。
- IL-17阻害薬に特徴的な副作用として真菌感染症、とくにカンジダ症があげられる。出現するカンジダ症の大部分は口腔カンジダ症をはじめとした皮膚・粘膜または食道などの消化器に出現する表在性カンジダ症であることが国内外で報告されている。薬剤によっては用量依存性が示されているほか、IL-17AおよびIL-17Fを阻害するビメキズマブではIL-17A阻害薬セクキヌマブより口腔カンジダ症の発現率が高いことが海外臨床試験で報告されている。IL-17は生体内で真菌防御に重要なサイトカインであり、IL-17やその受容体の遺伝子異常が慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因となり得ることも示されている。IL-17阻害薬を使用している乾癬患者を診察する際は、定期的に口腔周囲の痛みや違和感に関する問診を行うなど、口唇および口腔(食道)粘膜、外陰部などの症状には十分注意し、必要に応じ真菌検査を実施する。また、IL-17阻害薬を使用している乾癬患者には、口腔カンジダ症の発現の可能性を伝えると共に、義菌を含め口腔内を清潔に保つ、乾燥を防ぐ、口腔粘膜を傷つけないといった指導を行う必要がある。症状によっては口腔外科、耳鼻科、消化器内科、婦人科などと連携することが望ましい。カンジダ感染症が内臓臓器に及ぶ可能性は極めて低いと考えられるが、カンジダ感染が遷延する場合には、スクリーニング時の必須項目となっている血中 β -Dグルカン測定を定期的に施行し、適切なモニタリングを行うことが望ましい。
- 黄色ブドウ球菌感染症もIL-17阻害によって生じやすい副作用の1つであり、皮膚や粘膜を中心として種々の炎症や膿瘍を生ずる可能性がある。起炎菌は同定されていないものも多いためブドウ球菌とは限らないが、皮膚は表在性や付属器の感染だけでなく、蜂巣炎の報告も多いので注意が必要である。
- 生物学的製剤による治療において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わない。

佐伯 秀久ほか：日皮会誌、132：2271-2296、2022©日本皮膚科学会

好中球数減少

IL-17は、リンパ球の動員及び産生の調整に大きく関与しています。末梢好中球数の減少は、IL-17Aの関与に基づく全身的なIL-17A阻害の薬力学的作用である可能性があります³²⁻³⁴。

臨床試験における発現状況

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])**
ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は3/670例(0.4%)報告されました。
- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])**
ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は9/1,789例(0.5%)報告されました。
- **中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団**
中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析
ビンゼレックス投与によるPT別での好中球数減少の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした
第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB
ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球数減少の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。
- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)**
ビンゼレックス投与で発現したPT別での好中球減少症の有害事象は好中球減少症8/698例(1.1%)、好中球減少1/698例(0.1%)が報告されました。
- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)**
ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は36/1,413例(2.5%)報告され、ほとんどが一過性で重篤な感染症に関連するものではありませんでした。
- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**
ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は好中球減少症2/349例(0.6%)、好中球減少1/349例(0.3%)が報告されました。重篤及び高度の好中球減少症に該当する有害事象はなく、試験中止に至った事象はありませんでした。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は好中球減少症10/928例(1.1%)、好中球減少3/928例(0.3%)が報告されました。重篤な好中球減少症はなく、多くは重症度が軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復でした。試験中止に至った好中球減少症はありませんでした。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS])**

ビンゼレックス投与による好中球数減少症の有害事象は報告されていません。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現した好中球減少症の有害事象は2/1,041例(0.2%)報告され、PT別の好中球減少症及び好中球数減少はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止又は治験薬の投与中止には至りませんでした。転帰は回復でした。

対策

本剤の投与に際しては、好中球数減少があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。

重篤な過敏症反応

全てのモノクローナル抗体において、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象を含めた過敏症反応との関連の可能性があります。

臨床試験における発現状況

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象は報告されていません。

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])**
ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は3/1,789例(0.2%)報告され、アナフィラキシーショック、アトピー性皮膚炎、循環虚脱 各1例でした。
アナフィラキシーショック及びアトピー性皮膚炎は治験薬と関連なしと判断されました。
循環虚脱は治験薬と関連する過敏症反応ではないと考えられましたが、本剤の最終投与から3ヵ月後に呼吸困難及び呼吸不全が悪化している状況で発現しました。

- **中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団**
**中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした
第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした
第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB
ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象又はアナフィラキシーは報告されていません。

- **乾癬性関節炎患者を対象とした
第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象又はアナフィラキシーは報告されていません。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした
第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**
ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象又はアナフィラキシーは報告されていません。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象又はアナフィラキシーは報告されていません。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS])**

ビンゼレックス投与による重篤な過敏症反応の有害事象又はアナフィラキシーは報告されていません。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現した重篤な過敏症反応の有害事象は1/1,041例(0.1%未満)報告され、膿疱性皮疹1例でした。本事象の重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至りました。転帰は軽快でした。ビンゼレックス投与によるアナフィラキシーは報告されていません。

対策

本剤の投与に際しては、重篤な過敏症反応があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれた場合には、迅速な処置が必要ですので、対応できるように準備をしておいてください。

炎症性腸疾患

クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患と乾癬には、共通の遺伝経路及び炎症経路が関与しています³⁵⁾。炎症性腸疾患患者の炎症粘膜において、IL-17A及びIL-17Fのリボ核酸転写が亢進されるデータが示されています³⁶⁾。

因果関係は十分に証明されておらず、リスクを十分に評価するためには長期の試験が必要であるものの、IL-17阻害薬の投与を受けた患者で、炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告されています³⁷⁾。炎症性腸疾患の病態においてIL-17が関与する可能性のある伝達経路を考慮すると、ビンゼレックス投与により炎症性腸疾患のリスクが高まる可能性は否定できません。

乾癬患者集団におけるクローン病の発現率は0.03/100人年、潰瘍性大腸炎の発現率は0.01/100人年との報告があります³⁸⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])

ビンゼレックス投与で発現した炎症性腸疾患の有害事象は1/670例(0.1%)に潰瘍性大腸炎が報告されました。本事象は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、報告時の転帰は未回復でした。本事象により治験薬の投与を中止しました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])

Pool S1の上記症例以外で炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません(1/1,789例、0.1%未満)。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与による炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与による炎症性腸疾患の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与による炎症性腸疾患の有害事象は報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で「definite IBD」、又は「probable IBD」と判定された有害事象は7/1,413例(0.5%)報告されました。7例は主に喫煙、アルコール摂取/乱用、肥満、及び併用薬の使用(NSAID、MTX、経口避妊薬等)からなる炎症性腸疾患のリスク因子を有していました。

● X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)

ビンゼレックス投与で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は2/343例(0.6%)報告されました。このうち1例には「definite IBD」と判定されたクローン病が発現し、1例には「probable IBD」と判定された潰瘍性大腸炎が発現しました。

● X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)

ビンゼレックス投与で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は17/928例(1.8%)報告されました。内訳は、「definite IBD」と判定された炎症性腸疾患事象が10例(潰瘍性大腸炎5例、クローン病4例、不明2例)、「probable IBD」と判定された炎症性腸疾患事象が8例(クローン病4例、潰瘍性大腸炎1例、分類不能の炎症性腸疾患3例)でした。

● 化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS])

ビンゼレックス投与で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は4/861例(0.5%)報告されました。このうち「definite IBD」と判定された炎症性腸疾患事象が3例、「probable IBD」と判定された炎症性腸疾患事象が1例でした。

● 化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS])

ビンゼレックス投与で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は8/1,041例(0.8%)報告されました。このうち「definite IBD」と判定された有害事象が7例、「probable IBD」と判定された有害事象が2例でした。なお、1例は「definite IBD」と判定された有害事象と「probable IBD」と判定された有害事象を両方発現しました。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の多くの(62.5%)転帰は回復と報告されました。

対策

本剤の投与に際しては、炎症性腸疾患があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。



【乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2022年版)】より抜粋

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

6. 炎症性腸疾患の既往のある患者(抜粋)

- IL-17阻害薬では、これまでの生物学的製剤と異なる点として、炎症性腸疾患に対する注意があげられる。海外臨床試験において、セクキヌマブ群ではプラセボ群に比べ、クローン病が併存し活動期にある場合は症状が悪化する傾向がみられており、またセクキヌマブおよびプロダルマブではクローン病を対象とした臨床試験を行っているが、症状が悪化した患者が報告されている。ただし、実臨床での集計ではIL-17阻害薬使用群と未使用群での炎症性腸疾患の発症に差がないという報告もあり、またプロダルマブ、ビメキズマブでは、セクキヌマブ、イクセキズマブとはターゲットが異なるため炎症性腸疾患の発症頻度も異なる可能性があり、プロダルマブでの炎症性腸疾患発症頻度は他2剤のIL-17阻害薬と比較して低いとの指摘もなされている。また、ビメキズマブは、マウスにおいてIL-17F阻害が炎症性腸疾患に保護的に働くことが報告されていることからIL-17A阻害薬とは炎症性腸疾患への影響が異なる可能性があるが、ヒトにおける作用は未知の部分が多い。ビメキズマブの臨床試験においては670例中1例(0.1%)に潰瘍性大腸炎が報告されている(適正使用ガイド)。
- 乾癬自体に炎症性腸疾患合併のリスクが高いという背景もあるが、IL-17阻害薬投与中の乾癬患者において、クローン病や潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患の新規発症も、国内外で少数ながら報告されているため、消化器症状に注意しながら使用することが推奨されている。腹痛、下痢、下血などの消化器症状が発現した場合はこれらの可能性も念頭におき、消化器内科医にコンサルトすることが望ましい。

佐伯 秀久ほか：日皮会誌、132：2271-2296、2022©日本皮膚科学会より改変

悪性腫瘍

炎症誘発性を有するIL-17は悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性があります³⁹⁻⁴³⁾。カニクイザルを用いた本剤の8週及び26週間の反復毒性試験では、発がん性を示す病理組織学的又は血液学的変化は認められませんでした。また、乾癬においては、免疫調整薬投与や紫外線曝露により、特に皮膚がんのような特定の悪性腫瘍を発症するリスクが高まる可能性があります。

乾癬患者において推定される悪性腫瘍の発現率は、5～29/1,000人年との報告があります⁴⁴⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は1/670例(0.1%)に基底細胞癌が報告されました。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は15/1,789例(0.8%)報告され、基底細胞癌7例、結腸癌2例、胃癌、肛門扁平上皮癌、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ各1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は報告されていません。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のいずれにおいても報告されていません。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は1/698例(0.1%)報告され、ビンゼレックス160mg Q4W群の1例に発現した基底細胞癌は重篤な有害事象であったが、重症度が軽度で治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復でした。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は21/1,413例(1.5%)報告され、基底細胞癌5例、骨巨細胞腫、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌ステージ1、卵巣癌、再発胃癌、慢性リンパ性白血病ステージ0、扁平上皮癌、眼瞼腫瘍、前立腺癌、上皮内悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌、腎癌、子宮癌 各1例等でした。

起こりうる副作用と対策

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**

ビンゼレックス投与による悪性腫瘍の有害事象は報告されていません。

- **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は6/928例(0.6%)報告され、乳房及び乳頭の悪性新生物、乳癌、腎明細胞癌、肺悪性新生物、表在拡大型黒色腫 ステージ1、基底細胞癌、睪丸ピュアセミノーマ 各1例でした。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は1/861例(0.1%)報告され、乳癌1例でした。

本事象は重篤で、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至りました。転帰は未回復でした。

- **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現した悪性腫瘍の有害事象は9/1,041例(0.9%)報告され、副腎癌、乳癌、乳管内増殖性病変、ホジキン病、舌扁平上皮癌、腎明細胞癌、基底細胞癌、ケラトアカントーマ、乳頭様甲状腺癌が各1例(0.1%未満)でした。舌扁平上皮癌は重篤で、重症度は中等度、治療薬との因果関係ありと判断され、試験中止には至りませんでした。

対策

本剤の投与に際しては、悪性腫瘍があらわれることがありますので、十分な注意が必要です。

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行ってください。

カンジダ感染

乾癬患者では、健康成人と比較して粘膜カンジダ症の発現率が高いことが報告されています⁴⁵⁾。カンジダ種に対する宿主防御にIL-17経路の関与が認められており、IL-23/Th17経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されています²⁹⁾。

臨床試験における発現状況

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析対象集団 (Pool S1 [PsO])

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は60/670例(9.0%)報告され、口腔カンジダ症49例、中咽頭カンジダ症8例、外陰部腔カンジダ症3例、性器カンジダ症、皮膚カンジダ症 各1例でした。投与中止に至ったカンジダ感染の有害事象は中咽頭カンジダ症1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析対象集団 (Pool S2 [PsO])

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は304/1,789例(17.0%)報告され、口腔カンジダ症271例、中咽頭カンジダ症21例、外陰部腔カンジダ症12例、皮膚カンジダ症11例、食道カンジダ症5例、性器カンジダ症3例、消化器カンジダ症及びカンジダ感染 各2例、カンジダ性外耳炎1例でした。口腔カンジダ症3例、食道カンジダ症1例の重症度は高度と判定されました。重篤なカンジダ感染の有害事象は食道カンジダ症1例、投与中止に至ったカンジダ感染の有害事象は口腔カンジダ症3例、食道カンジダ症2例、中咽頭カンジダ症1例でした。

● 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験における日本人集団

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした

第Ⅲ相二重盲検比較試験における日本人サブグループ解析

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は16/77例(20.8%)報告され、口腔カンジダ症13例、食道カンジダ症3例、中咽頭カンジダ症1例でした。

日本人の中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした

第Ⅲ相長期継続投与試験コホートB

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は尋常性乾癬患者で10/45例(22.2%)報告され、口腔カンジダ症9例、食道カンジダ症1例でした。膿疱性乾癬患者では2/10例(20.0%)報告され、口腔カンジダ症2例、性器カンジダ症1例でした。乾癬性紅皮症患者では3/11例(27.3%)に口腔カンジダ症が報告されました。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SP1)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は18/698例(2.6%)報告され、口腔カンジダ症16例(2.3%)、皮膚カンジダ症及び外陰腔カンジダ症 各1例(0.1%)でした。

● 乾癬性関節炎患者を対象とした

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SP2)

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は135/1,413例(9.6%)報告され、口腔カンジダ症7例、皮膚カンジダ症1例は治験薬の投与を中止し、食道カンジダ症1例が重篤な真菌感染症と診断され、治験薬の投与を中断しましたが、転帰は回復したため試験を継続しました。2例に高度の口腔カンジダ症が報告されました。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool SA1)**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は15/349例(4.3%)報告され、口腔カンジダ症13例(3.7%)、性器カンジダ症及び食道カンジダ症 各1例(0.3%)でした。

● **X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool SA2)**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は97/928例(10.5%)報告され、口腔カンジダ症81例(8.7%)、中咽頭カンジダ症、外陰腔カンジダ症 各7例(0.8%)、皮膚カンジダ症5例(0.5%)、カンジダ感染4例(0.4%)でした。口腔カンジダ症6例、食道カンジダ症1例で試験が中止され、口腔カンジダ症の1例が高度の有害事象でした。

● **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験導入期間における安全性併合解析集団 (Pool S1 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は70/861例(8.1%)報告され、口腔カンジダ症48例(5.6%)、外陰部腔カンジダ症17例(2.0%)、皮膚カンジダ症6例(0.7%)等でした。

● **化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析集団 (Pool S3 [HS])**

ビンゼレックス投与で発現したカンジダ感染の有害事象は193/1,041例(18.5%)報告され、口腔カンジダ症142例(13.6%)、外陰部腔カンジダ症37例(3.6%)、皮膚カンジダ症24例(2.3%)等で、性器カンジダ症及び中咽頭カンジダ症各1例が重篤な真菌感染症と診断され、性器カンジダ症は重症度が高度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至りませんでした。中咽頭カンジダ症は重症度が中等度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至りませんでした。転帰は回復でした。

対策

監修：愛知医科大学医学部 臨床感染症学講座 教授 三嶋 廣繁 先生

口腔カンジダ症の臨床所見

患者の自覚症状として、口腔内及び舌の痛みや白苔(はくたい)、味覚異常等が挙げられるため、診察の際には問診で確認する必要があります。

口腔内に白い偽膜を形成する偽膜性カンジダ症がよく知られていますが、舌の痛みや発赤を認める紅斑性カンジダ症も少なからずみられるため、看過しないよう注意深い観察が必要です。その他難治性の肥厚性カンジダ症(カンジダ性白板症)や、カンジダ関連病変として口角にびらんや偽膜を認めるカンジダ性口角炎がみられることがあります。

口腔カンジダ症の治療^{46,47)}

軽症例では原則的に抗真菌薬の局所投与を行ってください(表9)。投与期間については、原則として14日間とします。経験的に偽膜性カンジダ症では肉眼的に偽膜が消失するまで(通常7日間以内)でよいですが、紅斑性カンジダ症では、紅斑が改善しても菌糸が粘膜に残存するため紅斑の消失直後に中止すると再発しやすいので注意が必要です。局所投与が無効な場合、あるいは中等症以上の場合には抗真菌薬の全身投与を考慮してください(表10)。なお抗真菌薬の使用にあたっては、薬物相互作用に十分留意してください。

表9 口腔カンジダ症の局所治療で主に用いられる薬剤

一般名	ミコナゾール		アムホテリシンB	
製品名	オラビ®錠 口腔用 50mg	フロリードゲル 経口用 2%	ファンギゾン® シロップ 100mg/mL	ハリゾン シロップ 100mg/mL

表10 口腔カンジダ症の全身治療で主に用いられる薬剤

一般名	イトラコナゾール			フルコナゾール	
製品名	イトリゾール® 内用液 1% ^{※1}	イトリゾール® カプセル 50mg ^{※1}	イトラコナ ゾール錠 50・100・ 200mg	ジフルカン® カプセル 50mg/ 100mg ^{※2}	ジフルカン® ドライシロップ 350mg/ 1400mg

※1：後発医薬品として、イトラコナゾール内用液1%、50mgカプセルも販売されている。

※2：後発医薬品として、フルコナゾール50・100mgカプセルも販売されている。

口腔カンジダ症予防のための注意点

一般的に、口腔カンジダ症を発症するリスク因子として、以下に示すものが挙げられます(表11)⁴⁷⁾。患者への注意喚起にあたっては、使用中の薬剤の聴取とともに、特に口腔内を清潔に保つ(口腔内洗浄剤の使用等)、義歯がある場合には義歯を清潔に保つ(義歯洗浄剤の使用等)、乾燥させない(適度な水分摂取、口腔内保湿剤の使用等)、口腔粘膜を傷つけないといった指導をすることが重要です。

表11 口腔カンジダ症を発症するリスク因子

- ① 抗菌薬による菌交代現象
- ② 全身の感染防御能低下(新生児・高齢者、悪性腫瘍、HIV感染、糖尿病、低栄養、抗腫瘍薬や免疫抑制薬の使用等)
- ③ 局所の感染防御能低下[唾液分泌の減少(頭頸部への放射線治療やシェーグレン症候群だけでなく加齢によるものでも)、ステロイドの局所使用(吸入・塗布)、口腔の不衛生、粘膜のびらん・潰瘍等]
- ④ 義歯等の口腔装置の使用

一般社団法人日本医真菌学会：侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン、2021より作成

カンジダ症マネジメントのポイント!

IL-17阻害薬の有害事象として起こるカンジダ症の多くは口腔カンジダ症です。

臨床診断は、口腔内及び舌の痛みや白苔(はくたい)、味覚異常等の自覚症状、口腔周囲の観察に基づく臨床所見とともに行ってください。

軽症例では原則的に抗真菌薬の局所投与を行ってください。局所投与が無効な場合、あるいは中等症以上の場合には抗真菌薬の全身投与を考慮してください。

患者への注意喚起にあたっては、使用中の薬剤の聴取とともに、特に口腔内を清潔に保つ、義歯がある場合には義歯を清潔に保つ、乾燥させない、口腔粘膜を傷つけないといった指導をしてください。

診断に迷う場合には、専門医への相談・紹介を考慮してください。

副作用一覧 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例*1,495例中550例(36.8%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	1,495
副作用発現例数(%)	550(36.8)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
白血球減少症	3(0.2)
リンパ球減少症	3(0.2)
リンパ節症	1(<0.1)
好中球減少症	4(0.3)
先天性、家族性及び遺伝性障害	
汗孔角化症	1(<0.1)
耳及び迷路障害	
耳不快感	1(<0.1)
耳痛	1(<0.1)
耳そう痒症	1(<0.1)
外耳の炎症	1(<0.1)
耳鳴	1(<0.1)
内分泌障害	
甲状腺腫	1(<0.1)
眼障害	
結膜充血	1(<0.1)
眼乾燥	2(0.1)
流涙増加	1(<0.1)
霰粒腫	4(0.3)
眼瞼炎	2(0.1)
眼瞼湿疹	2(0.1)
眼そう痒症	1(<0.1)
眼充血	1(<0.1)
胃腸障害	
潰瘍性大腸炎	1(<0.1)
歯痛	2(0.1)
下痢	14(0.9)
消化不良	1(<0.1)
軟便	1(<0.1)
腹部膨満	1(<0.1)
鼓腸	1(<0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
胃炎	3(0.2)
上腹部痛	3(0.2)
腹痛	1(<0.1)
胃食道逆流性疾患	1(<0.1)
胃腸障害	1(<0.1)
小腸炎	2(0.1)
腸炎	1(<0.1)
嚥下障害	1(<0.1)
過敏性腸症候群	1(<0.1)
悪心	5(0.3)
嘔吐	2(0.1)
口唇炎	2(0.1)
口の錯感覚	1(<0.1)
口腔内被膜	1(<0.1)
アフタ性潰瘍	6(0.4)
口内炎	6(0.4)
口腔内潰瘍形成	2(0.1)
舌炎	4(0.3)
舌潰瘍	2(0.1)
舌変色	1(<0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	8(0.5)
倦怠感	2(0.1)
発熱	4(0.3)
異常感	1(<0.1)
末梢腫脹	1(<0.1)
乾燥症	1(<0.1)
注射部位疼痛	13(0.9)
注射部位紅斑	11(0.7)
注射部位反応	9(0.6)
注射部位内出血	5(0.3)
注射部位浮腫	3(0.2)

*第Ⅲ相臨床試験(PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験、PS0014試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団、PS0014試験コホートBの日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のデータを含む。

副作用の種類	発現例数 (%)
注射部位血腫	2 (0.1)
注射部位腫脹	2 (0.1)
注射部位湿疹	1 (<0.1)
注射部位出血	1 (<0.1)
注射部位硬結	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	1 (<0.1)
粘膜の炎症	1 (<0.1)
末梢性浮腫	1 (<0.1)
疼痛	1 (<0.1)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	3 (0.2)
自己免疫性肝炎	1 (<0.1)
アルコール性脂肪肝	1 (<0.1)
免疫系障害	
過敏症	1 (<0.1)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	2 (0.1)
消化管感染	2 (0.1)
蜂巣炎	8 (0.5)
細菌性結膜炎	3 (0.2)
無症候性細菌尿	2 (0.1)
細菌性肺炎	2 (0.1)
細菌性陰症	1 (<0.1)
細菌尿	1 (<0.1)
口腔カンジダ症	198 (13.2)
中咽頭カンジダ症	18 (1.2)
皮膚カンジダ症	8 (0.5)
外陰部腔カンジダ症	6 (0.4)
食道カンジダ症	3 (0.2)
消化器カンジダ症	2 (0.1)
性器カンジダ症	2 (0.1)
口角口唇炎	14 (0.9)
歯肉炎	2 (0.1)
歯感染	2 (0.1)
感染性舌炎	1 (<0.1)
歯髄炎	1 (<0.1)
外耳炎	6 (0.4)
中耳炎	5 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
耳感染	2 (0.1)
急性中耳炎	1 (<0.1)
毛嚢虫症	1 (<0.1)
結膜炎	16 (1.1)
麦粒腫	6 (0.4)
腔感染	1 (<0.1)
口腔真菌感染	19 (1.3)
外陰腔真菌感染	5 (0.3)
皮膚真菌感染	4 (0.3)
真菌性舌感染	3 (0.2)
爪真菌症	2 (0.1)
真菌性口腔咽頭炎	2 (0.1)
真菌感染	1 (<0.1)
真菌性咽頭炎	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	13 (0.9)
単純ヘルペス	2 (0.1)
帯状疱疹	2 (0.1)
鼻ヘルペス	1 (<0.1)
臍炎	2 (0.1)
性器膿瘍	1 (<0.1)
気道感染	1 (<0.1)
インフルエンザ	6 (0.4)
気管支炎	6 (0.4)
下気道感染	1 (<0.1)
肺炎	1 (<0.1)
精巣上体炎	1 (<0.1)
伝染性軟属腫	1 (<0.1)
軟部組織感染	1 (<0.1)
敗血症	1 (<0.1)
毛包炎	25 (1.7)
膿痂疹	5 (0.3)
皮下組織膿瘍	4 (0.3)
感染性湿疹	3 (0.2)
爪囲炎	2 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (<0.1)
膿皮症	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数 (%)
せつ	6 (0.4)
ブドウ球菌感染	2 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.2)
丹毒	1 (<0.1)
レンサ球菌性尿路感染	1 (<0.1)
足部白癬	16 (1.1)
体部白癬	7 (0.5)
頭部白癬	2 (0.1)
股部白癬	1 (<0.1)
白癬感染	1 (<0.1)
手白癬	1 (<0.1)
潜伏結核	3 (0.2)
鼻咽頭炎	76 (5.1)
上気道感染	23 (1.5)
咽頭炎	16 (1.1)
副鼻腔炎	15 (1.0)
扁桃炎	11 (0.7)
鼻炎	10 (0.7)
急性副鼻腔炎	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (<0.1)
声門下喉頭炎	1 (<0.1)
尿路感染	15 (1.0)
膀胱炎	2 (0.1)
ウイルス性上気道感染	4 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)
カボジ水痘様発疹	1 (<0.1)
ウイルス性髄膜炎	1 (<0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
処置による悪心	1 (<0.1)
腱損傷	1 (<0.1)
臨床検査	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.3)
肝酵素上昇	2 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)
結核菌検査偽陽性	3 (0.2)
インターフェロンγ応答測定陽性	1 (<0.1)
結核菌群検査陽性	1 (<0.1)
体重増加	3 (0.2)
体重減少	2 (0.1)
体温上昇	1 (<0.1)
血小板数減少	1 (<0.1)
C-反応性蛋白増加	1 (<0.1)
コロンビア自殺評価スケール異常	1 (<0.1)
尿中白血球	1 (<0.1)
血圧上昇	1 (<0.1)
好中球数減少	3 (0.2)
好中球数増加	2 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)
リンパ球数減少	1 (<0.1)
白血球数増加	1 (<0.1)
代謝及び栄養障害	
肥満	1 (<0.1)
高脂血症	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	
滑液包炎	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<0.1)
関節痛	4 (0.3)
筋炎	1 (<0.1)
筋肉痛	2 (0.1)
筋力低下	1 (<0.1)
乾癬性関節炎	1 (<0.1)
腱炎	2 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	
皮膚乳頭腫	2 (0.1)
神経系障害	
嗜眠	1 (<0.1)
頭痛	6 (0.4)
坐骨神経痛	1 (<0.1)
浮動性めまい	2 (0.1)
知覚過敏	1 (<0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
感覚鈍麻	1 (<0.1)
錯感覚	1 (<0.1)
味覚減退	1 (<0.1)
声帯不全麻痺	1 (<0.1)
精神障害	
攻撃性	1 (<0.1)
双極性障害	1 (<0.1)
うつ病	1 (<0.1)
初期不眠症	1 (<0.1)
統合失調感情障害	1 (<0.1)
腎及び尿路障害	
排尿困難	1 (<0.1)
膀胱壁肥厚	1 (<0.1)
緊張性膀胱	1 (<0.1)
血尿	2 (0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)
生殖系及び乳房障害	
乳房痛	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	6 (0.4)
鼻閉	1 (<0.1)
鼻の炎症	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (<0.1)
鼻出血	1 (<0.1)
鼻粘膜びらん	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	2 (0.1)
肺嚢胞	1 (<0.1)
咽頭潰瘍	1 (<0.1)
胸膜炎	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	8 (0.5)
咽喉乾燥	1 (<0.1)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡	5 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.2)
脱毛症	4 (0.3)
円形脱毛症	1 (<0.1)
汗腺炎	2 (0.1)
多汗症	2 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
汗疹	1 (<0.1)
偽性ポルフィリン症	1 (<0.1)
皮膚乾燥	4 (0.3)
皮膚疼痛	1 (<0.1)
皮膚局面	1 (<0.1)
湿疹	15 (1.0)
皮膚炎	4 (0.3)
異汗性湿疹	4 (0.3)
間擦疹	4 (0.3)
アトピー性皮膚炎	2 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (<0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (<0.1)
薬疹	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)
剥脱性皮膚炎	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)
爪甲離床症	2 (0.1)
全身性そう痒症	9 (0.6)
そう痒症	6 (0.4)
乾癬	13 (0.9)
膿疱性乾癬	2 (0.1)
乾癬様皮膚炎	1 (<0.1)
粧糠疹	1 (<0.1)
壊疽性膿皮症	1 (<0.1)
皮膚びらん	1 (<0.1)
蕁麻疹	2 (0.1)
慢性蕁麻疹	1 (<0.1)
血管障害	
ほてり	1 (<0.1)
高血圧	3 (0.2)

(MedDRA/J V19.0)

副作用一覧 〈乾癬性関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全解析対象症例*698例中136例(19.5%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	698
副作用発現例数(%)	136(19.5)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
リンパ球減少症	4(0.6)
白血球減少症	4(0.6)
リンパ節症	1(0.1)
好中球減少症	5(0.7)
血小板減少症	1(0.1)
心臓障害	
心房細動	1(0.1)
眼障害	
ドライアイ	1(0.1)
眼脂	1(0.1)
胃腸障害	
龋歯	1(0.1)
下痢	4(0.6)
消化不良	1(0.1)
悪心	5(0.7)
胃食道逆流性疾患	1(0.1)
口内乾燥	1(0.1)
口唇炎	1(0.1)
口腔内痛	1(0.1)
歯肉腫脹	2(0.3)
口内炎	3(0.4)
口腔内潰瘍形成	2(0.3)
アフタ性潰瘍	1(0.1)
舌苔	1(0.1)
舌変色	1(0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
無力症	1(0.1)
疲労	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)
無気力	1(0.1)
発熱	3(0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
熱感	1(0.1)
注射部位反応	4(0.6)
注射部位紅斑	2(0.3)
注射部位疼痛	1(0.1)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	1(0.1)
感染症及び寄生虫症	
乳房膿瘍	1(0.1)
口腔カンジダ症	14(2.0)
外陰部腔カンジダ症	1(0.1)
口腔感染	1(0.1)
歯周炎	1(0.1)
歯膿瘍	1(0.1)
歯感染	1(0.1)
耳感染	1(0.1)
外耳炎	1(0.1)
結膜炎	1(0.1)
真菌性舌感染	4(0.6)
皮膚真菌感染	2(0.3)
口腔真菌感染	2(0.3)
爪真菌症	1(0.1)
外陰腔真菌感染	1(0.1)
口腔ヘルペス	2(0.3)
皮膚ヘルペス	1(0.1)
単純ヘルペス	1(0.1)
帯状疱疹	1(0.1)
医療機器関連感染	1(0.1)
気管支炎	3(0.4)
肺炎	2(0.3)
皮下組織膿瘍	1(0.1)
毛包炎	1(0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1(0.1)

*第Ⅲ相臨床試験(PA0010試験、PA0011試験)でピンゼレックスを投与されたすべての患者により構成された安全性併合解析対象集団

副作用の種類	発現例数 (%)
足部白癬	1 (0.1)
上気道感染	11 (1.6)
鼻咽頭炎	10 (1.4)
咽頭炎	3 (0.4)
鼻炎	4 (0.6)
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.1)
扁桃炎	1 (0.1)
尿路感染	2 (0.3)
膀胱炎	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
創傷	1 (0.1)
臨床検査	
血中コレステロール増加	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
好塩基球数増加	1 (0.1)
リンパ球数増加	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	
高脂血症	2 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	
滑液包炎	1 (0.1)
関節痛	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
神経系障害	
頭痛	6 (0.9)
浮動性めまい	4 (0.6)
精神障害	
異常な夢	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
口腔咽頭痛	4 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)
脱毛症	3 (0.4)
顔面腫脹	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)
汗腺障害	1 (0.1)
皮膚乾燥	4 (0.6)
皮膚障害	1 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)
皮膚炎	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.1)
爪変色	1 (0.1)
爪破損	1 (0.1)
そう痒症	3 (0.4)
爪乾癬	1 (0.1)
膿胞性乾癬	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
斑状皮疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)

(MedDRA/J V19.0)

副作用一覧 〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全解析対象症例*349例中97例(27.8%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	349
副作用発現例数(%)	97(27.8)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
白血球減少症	1(0.3)
好中球減少症	2(0.6)
血小板減少症	1(0.3)
耳及び迷路障害	
回転性めまい	1(0.3)
眼障害	
眼瞼炎	1(0.3)
霰粒腫	1(0.3)
眼痛	1(0.3)
胃腸障害	
大腸炎	2(0.6)
潰瘍性大腸炎	1(0.3)
クローン病	1(0.3)
下痢	4(1.1)
上腹部痛	1(0.3)
便秘	1(0.3)
腹部不快感	2(0.6)
消化管運動過剰	1(0.3)
嘔気	5(1.4)
嘔吐	1(0.3)
口内乾燥	1(0.3)
口腔内潰瘍形成	1(0.3)
口腔粘膜びらん	1(0.3)
口内炎	1(0.3)
舌苔	1(0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
倦怠感	2(0.6)
無気力	1(0.3)
悪寒	1(0.3)
注射部位痛	8(2.3)
注射部位紅斑	2(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
注射部位蕁麻疹	1(0.3)
注射部位知覚過敏	1(0.3)
注射部位知覚異常	1(0.3)
感染症及び寄生虫症	
胃腸炎	1(0.3)
口腔カンジダ症	12(3.4)
膈カンジダ症	1(0.3)
中咽頭カンジダ症	1(0.3)
口角口唇炎	1(0.3)
耳垂感染	1(0.3)
外耳炎	1(0.3)
結膜炎	2(0.6)
外陰腔真菌感染	4(1.1)
皮膚真菌感染	2(0.6)
口腔真菌感染	1(0.3)
口腔ヘルペス	3(0.9)
陰部ヘルペス	1(0.3)
気道感染	1(0.3)
毛包炎	2(0.6)
膿疱性皮膚疹	1(0.3)
皮膚感染	1(0.3)
癬風	1(0.3)
鼻咽頭炎	9(2.6)
上気道感染	6(1.7)
咽頭炎	3(0.9)
鼻炎	2(0.6)
扁桃炎	2(0.6)
喉頭炎	1(0.3)
臨床検査	
血中ブドウ糖増加	1(0.3)
血中コレステロール増加	2(0.6)

*第Ⅲ相臨床試験(AS0010試験、AS0011試験)でピンゼレックスを投与されたすべての患者により構成された安全性併合解析対象集団

副作用の種類	発現例数 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.3)
体重増加	2 (0.6)
赤血球検査異常	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
尿潜血陽性	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
尿中赤血球陽性	1 (0.3)
尿中白血球陽性	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)
食欲不振	1 (0.3)
食欲低下	1 (0.3)
代謝及び栄養障害	
高コレステロール血症	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	
結腸線種	1 (0.3)
神経系障害	
嗜眠	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
頭痛	10 (2.9)
過眠症	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)
異常感覚	1 (0.3)
味覚障害	1 (0.3)
腎及び尿路障害	
排尿困難	2 (0.6)
血尿	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
外陰腔そう痒症	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳	2 (0.6)
扁桃肥大	1 (0.3)
口腔咽頭痛	4 (1.1)
咽頭乾燥	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	1 (0.3)
多汗症	1 (0.3)
寝汗	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
皮膚灼熱感	1 (0.3)
皮膚炎	2 (0.6)
湿疹	2 (0.6)
痒疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
環状肉芽腫	1 (0.3)
皮膚色素減少	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)
発疹	2 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.3)

(MedDRA/J V19.0)

副作用一覧 〈化膿性汗腺炎〉

第Ⅲ相臨床試験において、安全解析対象症例*861例中264例(30.7%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	861
副作用発現例数(%)	264(30.7)

副作用の種類	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	
好酸球増加症	1(0.1)
ヘモグロビン血症	1(0.1)
白血球減少症	1(0.1)
心臓障害	
左脚ブロック	1(0.1)
頻脈	1(0.1)
耳及び迷路障害	
耳漏	1(0.1)
耳垢分泌過多	1(0.1)
回転性めまい	1(0.1)
眼障害	
角膜炎	1(0.1)
眼瞼下垂	1(0.1)
眼瞼炎	1(0.1)
眼痛	1(0.1)
眼そう痒症	1(0.1)
眼充血	1(0.1)
胃腸障害	
顕微鏡的大腸炎	1(0.1)
潰瘍性大腸炎	1(0.1)
下痢	18(2.1)
出血性下痢	1(0.1)
消化不良	3(0.3)
軟便	1(0.1)
腹部膨満	1(0.1)
腹部痛	3(0.3)
上腹部痛	2(0.2)
便秘	3(0.3)
胃食道逆流性疾患	2(0.2)
腹部不快感	1(0.1)
排便回数増加	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
悪心	8(0.9)
嘔吐	2(0.2)
口内乾燥	3(0.3)
口唇炎	1(0.1)
嚥下痛	1(0.1)
口内炎	3(0.3)
アフタ性潰瘍	1(0.1)
口腔粘膜びらん	1(0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	13(1.5)
無力症	7(0.8)
倦怠感	2(0.2)
発熱	3(0.3)
悪寒	1(0.1)
泣き	1(0.1)
注射部位反応	15(1.7)
注射部位疼痛	13(1.5)
注射部位紅斑	7(0.8)
注射部位腫脹	4(0.5)
注射部位そう痒感	5(0.6)
注射部位蕁麻疹	2(0.2)
注射部位発疹	2(0.2)
注射部位内出血	2(0.2)
注射部位変色	1(0.1)
注射部位出血	1(0.1)
末梢浮腫	1(0.1)
胸部不快感	1(0.1)
肝胆道系障害	
胆石症	1(0.1)
急性胆嚢炎	1(0.1)
薬物性肝障害	1(0.1)

*第Ⅲ相臨床試験(HS0003試験、HS0004試験)でピンゼレックスを投与されたすべての患者により構成された安全性併合解析対象集団

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	
食道感染	1 (0.1)
細菌性結膜炎	2 (0.2)
細菌性陰症	1 (0.1)
細菌尿	1 (0.1)
口腔カンジダ症	40 (4.6)
外陰部腔カンジダ症	12 (1.4)
皮膚カンジダ症	4 (0.5)
性器カンジダ症	2 (0.2)
食道カンジダ症	2 (0.2)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1)
口角口唇炎	1 (0.1)
外耳炎	4 (0.5)
耳感染	3 (0.3)
大腸菌尿路感染	1 (0.1)
結膜炎	2 (0.2)
麦粒腫	1 (0.1)
腔感染	1 (0.1)
外陰腔真菌感染	8 (0.9)
口腔真菌感染	4 (0.5)
皮膚真菌感染	3 (0.3)
耳真菌感染	1 (0.1)
性器真菌感染	1 (0.1)
ガードネレラ菌性腔炎	1 (0.1)
口腔ヘルペス	2 (0.2)
細菌性疾患キャリアー	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
毛包炎	13 (1.5)
膿疱性ざ瘡	1 (0.1)
よう	2 (0.2)
爪囲炎	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1)
足部白癬	5 (0.6)
体部白癬	2 (0.2)
皮膚糸状菌症	1 (0.1)
頭部白癬	1 (0.1)
癬風	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
鼻咽頭炎	6 (0.7)
咽頭炎	5 (0.6)
上気道感染	4 (0.5)
扁桃炎	3 (0.3)
鼻炎	2 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.1)
尿路感染	5 (0.6)
膀胱炎	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)
コロナウイルス感染	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
擦過傷	1 (0.1)
臨床検査	
血中コレステロール増加	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
体重増加	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
尿潜血陽性	1 (0.1)
尿比重増加	1 (0.1)
尿沈渣陽性	1 (0.1)
リンパ球数減少	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)
高コレステロール血症	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
四肢痛	2 (0.2)
神経系障害	
無気力	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
頭痛	17 (2.0)
片頭痛	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.1)
味覚障害	2 (0.2)
精神障害	
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)

起こりうる副作用と対策

副作用の種類	発現例数(%)
易刺激性	1(0.1)
リビドー減退	1(0.1)
自殺念慮	1(0.1)
腎及び尿路障害	
尿路の炎症	1(0.1)
結晶尿	1(0.1)
尿異常	1(0.1)
生殖系及び乳房障害	
女性化乳房	1(0.1)
外陰腔そう痒症	1(0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
喘息	1(0.1)
咳嗽	2(0.2)
アレルギー性鼻炎	1(0.1)
気道うっ血	1(0.1)
口腔咽頭痛	5(0.6)
鼻漏	1(0.1)
くしゃみ	1(0.1)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡	4(0.5)
嚢胞性ざ瘡	1(0.1)
円形脱毛症	1(0.1)
びまん性脱毛症	1(0.1)
汗腺炎	7(0.8)
寝汗	1(0.1)
水疱	1(0.1)
皮膚乾燥	4(0.5)
皮膚亀裂	1(0.1)
皮膚臭異常	1(0.1)
湿疹	10(1.2)
間擦疹	5(0.6)
貨幣状湿疹	4(0.5)
脂漏性皮膚炎	4(0.5)
皮膚炎	2(0.2)
接触性皮膚炎	2(0.2)
異汗性湿疹	1(0.1)
掌蹠角皮症	1(0.1)
多毛症	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
そう痒症	6(0.7)
全身性そう痒症	5(0.6)
そう痒性皮疹	2(0.2)
乾癬	6(0.7)
乾癬性皮膚炎	6(0.7)
膿疱性乾癬	2(0.2)
発疹	1(0.1)
枇糠疹	1(0.1)
蕁麻疹	2(0.2)
血管障害	
ほてり	1(0.1)
高血圧	1(0.1)

(MedDRA/J V19.0)

参考資料

関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版)

TNF阻害薬は本邦では2003年より関節リウマチ (RA) の治療に導入され、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴルに加え、2022年12月より新たにオゾラズマブが発売され、現在6剤が使用可能となっている。

RAにおいては、これらの生物学的製剤の高い治療効果をもとに、治療目標が著しく変化して、「全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を旨す」ことが世界的なコンセンサスとなった(1, 2)。日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドラインにおいては、RAの疾患活動性の低下および関節破壊の進行抑制を介して、長期予後の改善、特にQOLの最大化と生命予後の改善を旨すことをRAの治療目標としている(3)。

“目標達成に向けた治療(Treat to Target: T2T) (1, 2) の概念に基づいた日本リウマチ学会や欧米のガイドライン・リコメンデーション(3-5) では、MTXを含む従来型経口抗リウマチ薬 (csDMARD) で治療抵抗性のRA患者では、生物学的製剤を使用することが推奨されている。このような背景をふまえ、本手引きを従来通り、TNF阻害薬を安全かつ効果的に投与するためのものとして位置づける。

本改訂では新たなバイオシミラー医薬品 (アダリムマブBS) を追加した。バイオシミラー (BS) とはバイオ後続品であり、先行バイオ医薬品の特許満了後に、それらと同等の安全性、有効性を有する低薬価の医薬品として、開発されたものである。日本人を対象とした臨床研究においても、臨床の有効性と安全性の同等性は確認されている(6-8)。バイオ製剤は高分子化合物であり、先行バイオ医薬品と同一の分子構造を有する後続品を開発することは不可能であり、構造が完全に同一である低分子後発医薬品 (ジェネリック) とは根本的に異なる。BSの安全性、免疫原性プロファイルは市販後調査などにより十分に評価する必要がある(9, 10)。

手引きの目的

TNF阻害薬は、RA患者の臨床症状改善・関節破壊進行抑制・身体機能の改善が最も期待できる薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある。本手引きは、国内外の市販前後調査結果や使用成績報告をもとに、TNF阻害薬投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的とする。

対象患者

- 過去の治療において、メトトレキサート (MTX) をはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患活動性に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。なお、一部のTNF阻害薬 [アダリムマブ (BSを含む) とセルトリズマブ ペゴル] では、抗リウマチ薬の治療歴がない場合でも、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者には投与が認められる。
- さらに、日和見感染症に対する安全性を配慮して以下の3項目を満たすことが望ましい。
 - 末梢白血球数4000/mm³以上
 - 末梢血リンパ球数1000/mm³以上
 - 血中β-D-グルカン陰性

用法・用量^{註1)}

1. インフリキシマブ

- 生理食塩水に溶解し、体重1kgあたり3mgを緩徐に(2時間以上かけて)点滴静注する。
- 初回投与後、2週後、6週後に投与し、以後8週間隔で投与を継続する。
- 6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、段階的に10mg/kgまでの増量と最短4週間まで投与間隔の短縮を行うことができる。ただし、投与間隔を短縮する場合は6mg/kgを上限とする。

2. エタネルセプト

- 10~25mgを1日1回、週に2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
- 自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

3. アダリムマブ

- 40mgを1日1回、2週間に1回、皮下注射する。
- なお、効果不十分の場合、1回80mgまで増量できる。ただし、MTXなどの抗リウマチ薬を併用する場合には、80mg隔週への増量は行わないこと。

- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- ・関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

4. ゴリムマブ

- ・MTXを併用する場合：50mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。なお、患者の症状に応じて、1回100mgを使用することができる。
- ・MTXを併用しない場合：100mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。
- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- ・医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。

5. セルトリズマブ ペゴル

- ・1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。
- ・なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。
- ・医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。
- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- ・関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

6. インフリキシマブBS

- ・通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
- ・なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

7. エタネルセプトBS

- ・10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

8. アダリムマブBS

- ・40mgを2週に1回、皮下注射する。
- ・なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
- ・MTX等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- ・関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

9. オゾラリズマブ

- ・1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。
- ・自己注射に移行する場合には、患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。
- ・医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。

註1) インフリキシマブ、インフリキシマブBSはMTXと併用する。エタネルセプト、エタネルセプトBS、アダリムマブ、アダリムマブBS、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴルおよびオゾラリズマブは単独使用が可能であるが、MTXとの併用で有効性の向上と同等の安全性が確認されている。

投与禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有している。
 - ・明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治療を確認後にTNF阻害薬の投与を行う。
2. NYHA分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する。Ⅱ度以下は慎重な経過観察を行う。
※NYHA(New York Heart Association)心機能分類(1964年)
Ⅰ度：心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの
Ⅱ度：心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するもの
Ⅲ度：心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの
Ⅳ度：心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても、症状の増悪がみられるもの

3. 脱髄疾患を有する。
4. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すべきではない。

要注意事項

1. 感染症

- ・本邦および海外のTNF阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が最多である。本剤の投与に際しては感染症に留意し、治療中は十分な観察を行うこと。また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- ・グルココルチコイド投与は、感染症合併の危険因子であることが示されている(11)。TNF阻害療法が有効な場合は減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。

1) 呼吸器感染症全般・肺炎などの感染症

- ・感染症のリスク因子の存在や全身状態について十分に評価したうえでTNF阻害薬投与を考慮する。本邦における市販後全例調査において、以下のような感染症リスク因子が明らかになっている(12-14)。

	肺炎のリスク因子	重篤な感染症のリスク因子
インフリキシマブ(12)	男性・高齢・stage III以上・既存肺疾患	高齢・既存肺疾患・グルココルチコイド併用
エタネルセプト(13)	高齢・既存肺疾患・グルココルチコイド薬併用	高齢・既存肺疾患・非重篤感染症合併・class III以上・グルココルチコイド薬併用
アダリムマブ(14)	65歳以上・間質性肺疾患の既往/合併*・stage III以上	65歳以上・糖尿病の既往/合併・間質性肺疾患の既往/合併*・class III以上

*：喘息・閉塞性肺疾患の既往/合併・その他非感染性の呼吸器疾患の既往/合併および胸部X線検査異常を含む

- ・特に抗酸菌感染症や真菌感染症を含む種々の呼吸器感染症に対するスクリーニング・副作用対策の観点から、以下の項目が重要である。
 - ◇ 胸部X線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
 - ◇ 日和見感染症を治療できる。スクリーニング時には問診・インターフェロン γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPO_T)・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・感染症リスクの高い患者では、発熱や呼吸困難などの症状出現に留意するほか、胸部画像所見の推移や血中リンパ球数、 β -D-グルカン、KL-6などの検査値の推移にも留意する。
- ・TNF阻害薬投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き(日本呼吸器学会/編)」(15)等を参照のこと。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5mm以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン γ 遊離試験が陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行ったうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。
- ・潜在性結核の可能性が高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6~9か月行う。
- ・スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や、抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも投与後活動性結核が認められたとの報告がある。TNF阻害薬による治療期間中は結核の発現に留意し、患者観察を行う。
- ・結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成19年6月7日健感発第0607001号)を参照すること〔同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 2 結核」の項(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html>)に掲載〕。すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合は“潜在性結核感染症”として、感染症法(平成10年法律第114号)第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。
- ・潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の「潜在性結核感染症治療指針」(16)を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成19年8月1日健感発第0801001号)を参考に検討すること。
- ・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでないが、患者の全身状態、RAの活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、TNF阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合にはTNF阻害薬の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き(日本呼吸器学会/編)」(15)等を参照のこと。

3) ニューモシスチス感染症・真菌感染症

- ・本邦での市販後全例調査において、ニューモシスチス肺炎の多発が報告されており(17)、高齢・既存の肺疾患・グルココルチコイド併用などの同肺炎のリスク因子を有する患者ではST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する。
- ・ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知(平成24年2月1日保医発0201第2号)を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。
- ・TNF阻害剤使用時には侵襲性真菌感染症、レジオネラ感染症、リステリア感染症のリスクが上昇するという警告が米国FDAより出されており、これらについても十分に留意すること。

4) 肝炎ウイルス感染症

- ・TNF阻害薬の投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス(HBV)感染者(キャリアおよび既往感染者)に対してTNF阻害薬を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する(18)。
- ・C型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、TNF阻害療法開始前に感染の有無に関して検査を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましい。

2. ワクチン

- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。
- ・生ワクチン(带状疱疹(水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなど)は、TNF阻害薬投与中は禁忌である。米国リウマチ学会(ACR)のワクチン接種ガイドライン(19)では、生ワクチン接種が必要な場合、接種前1回分の投与間隔と接種後4週間はTNF阻害薬の投与を中断すると記載されている。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。特に妊娠後期に本剤を投与した場合は、乳児の生ワクチン接種で感染のリスクが高まる可能性があるため、少なくとも生後6ヵ月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい(3, 20)。ただし、上述のACRのワクチン接種ガイドラインによると、ロタウイルスワクチンについては、生後6ヵ月以内でも接種が可能と記載されている。
- ・50歳以上の者又は带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者(疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者、および、上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者)に対しては带状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス®筋注用)が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

3. Infusion reaction (投与時反応)

インフリキシマブ、インフリキシマブBS投与においてInfusion reaction (投与時反応)のなかでも重篤なもの(アナフィラキシーショックを含む)が起きる可能性があることを十分に考慮し、その準備が必要である。

- ・緊急処置を直ちに実施できる環境: 点滴施行中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、グルココルチコイドの投与ができる。
- ・本邦における市販後調査において、治験でインフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行った症例で重篤なInfusion reaction (投与時反応)の頻度が有意に高かったため、長期間の中断や休薬の後の再投与は特に厳重な準備とともに行うことが望ましい。

4. 周術期管理

- ・周術期における生物学的製剤の管理について、日本リウマチ学会の「関節リウマチ診療ガイドライン2024」(3)は「整形外科手術の周術期には生物学的製剤(bDMARD)の休薬を推奨する(推奨の強さ: 弱い)」、「整形外科手術の周術期におけるbDMARDの継続は、手術部位感染(SSI)、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は休薬することを推奨する。休薬をする場合はRAの再燃に注意が必要である」としている。手術計画の立案に当たっては、この推奨について患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。
- ・各薬剤の休薬期間のエビデンスは限られるが、投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。術前休薬期間について定まったものはないが、目安として、海外のガイドラインにおけるbDMARDの術前休薬期間をあげる。
 - ◇ ACRと米国股・膝関節学会との共同ガイドラインにおいては、人工膝および股関節全置換術の周術期の場合、それぞれのbDMARDの予定投与日以降を推奨している(21)(推奨の強さ: 弱い)。これは半減期を超える期間の休薬で、薬物の血中濃度は安全域に低下していると考えられることや、インフリキシマブ、アバタセプトの休薬期間に関するエビデンスをもとにしている(22, 23)。
 - ◇ 英国(BSR)でも同様に、少なくとも1投与間隔は休薬することを推奨している。感染のハイリスクの手術においては、半減期の3~5倍の休薬を推奨している(24)。
 - ◇ フランス(CRI)では、エタネルセプトで15日、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、ゴリムマブはすべて、4週の休薬を提案している(25)。

- ・手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能であり、上記欧米のガイドラインでもそのように推奨されている(21, 24, 25)。
- ・オゾラリズマブは新規薬剤であり現在のところ記載はない。

5. 周産期・授乳期管理

- ・TNF阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており^{註2)}、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていない。ただし現時点では動物実験およびヒトでの疫学研究において、胎児への毒性および催奇形性を明らかに示した報告は存在しないため、リスクベネフィットを勘案し、状況により妊婦へ使用することが可能である(3)^{註3)}。
- ・TNF阻害薬は分子量が大きく乳汁中にはほとんど分泌されないこと、分泌されていたとしても乳児における生体利用率は非常に低いこと、出産後は高率に疾患活動性が再燃すること、母乳栄養からうける母児のメリットは大きいことから、授乳中の使用は可能である(3)。

註2) セルトリズマブ ペゴルとエタネルセプトは胎盤通過性がきわめて少ないことが報告されている(26, 27)。

註3) オゾラリズマブは現時点でヒトでの情報がなく、妊婦への投与は慎重な判断が必要である。なお、「妊娠と薬情報センター」への相談も可能である。

6. 悪性腫瘍への配慮

- ・TNF阻害薬はその作用機序より悪性腫瘍発生の頻度を上昇させる可能性が懸念され、全世界でモニタリングが継続されているが、現時点では十分なデータは示されていない。今後モニタリングを継続するとともに、悪性腫瘍の合併又は既往のあるRA患者では、悪性腫瘍を治療する主治医と連携し、十分な説明による患者の同意のうえ、bDMARDを使用することが望ましい(3)。

参考文献

1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1): 3-15.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(4): 631-7.
3. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン：2024改訂：若年性特発性関節炎・少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む：診断と治療社；2024. xxxii, 270p p.
4. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(7): 1108-23.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(1): 3-18.
6. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4): 488-94.
7. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo H, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2015; 25(6): 817-24.
8. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, Saeki Y, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol.* 2017; 27(2): 237-45.
9. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(12): 713-24.
10. Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6): 974-82.
11. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(2): 628-34.
12. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(2): 189-94.
13. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009; 36(5): 898-906.
14. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(4): 498-508.
15. 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会, 日本呼吸器学会. 生物学的製剤と呼吸器疾患：診療の手引き：日本呼吸器学会, 克誠堂出版 (制作); 2014.
16. 日本結核病学会予防委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88(5): 497-512.
17. Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Study G. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med.* 2007; 357(18): 1874-6.
18. 一般社団法人日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022; https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html.
19. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75(3): 333-48.
20. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2015; 25(3): 335-43.

21. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(9): 1464-73.
22. George MD, Baker JF, Winthrop K, Alemao E, Chen L, Connolly S, et al. Timing of Abatacept Before Elective Arthroplasty and Risk of Postoperative Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(9): 1224-33.
23. George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(12): 1845-54.
24. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58(2): e3-e42.
25. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNFalpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(6): 574-81.
26. Wakefield I, Stephens S, Foulkes R, Nesbitt A, Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNFalpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci.* 2011; 122(1): 170-6.
27. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(11): 1793-4.

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
関節リウマチ診療ガイドライン小委員会
委員長 針谷正祥

(2024.7.7)

更新記録

2006年4月	関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン初版策定
2008年1月	改訂第2版
2010年9月	改訂第3版
2012年7月	改訂第4版
2014年2月	改訂第5版
2014年6月	改訂第6版
2015年3月	改訂第7版
2017年3月	改訂第8版
2018年8月	改訂第9版
2018年11月	改訂第10版
2019年6月	改訂第11版
2020年2月	改訂第12版
2022年10月	改訂第13版
2023年3月	改訂第14版
2024年7月	改訂第15版

一般社団法人日本リウマチ学会ガイドライン委員会 関節リウマチ診療ガイドライン小委員会 委員長 針谷正祥
「関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2024年7月7日改訂版)」2024年7月
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_tnf_240710.pdf (2025年5月参照)

引用文献

- 1) Cole S, et al.: Front Immunol. 11 : 585134, 2020.
利益相反: 本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 2) Nestle FO, et al.: Nat Rev Immunol. 9(10) : 679-691, 2009.
- 3) Glatt S, et al.: Ann Rheum Dis. 77(4) : 523-532, 2018.
利益相反: 本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 4) Raychaudhuri SP, et al.: Mol Cell Biochem. 359(1-2) : 419-429, 2012.
- 5) Fujishima S, et al.: Arch Dermatol Res. 302(7) : 499-505, 2010.
- 6) Watanabe H, et al.: J Invest Dermatol. 129(3) : 650-656, 2009.
- 7) Harper EG, et al.: J Invest Dermatol. 129(9) : 2175-2183, 2009.
- 8) Johansen C, et al.: Br J Dermatol. 160(2) : 319-324, 2009.
- 9) 飯塚 一: “1. 乾癬の疫学.” 膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療, 大槻マミ太郎, 中山書店: 2-5, 2012.
- 10) Takahashi H, et al.: Journal of Dermatology. 38 : 1125-1129, 2011.
- 11) Boehncke WH, et al.: Lancet. 386(9997) : 983-994, 2015.
- 12) Menter A, et al.: J Am Acad Dermatol. 58(5) : 826-850, 2008.
- 13) 日本皮膚科学会膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン作成委員会ほか: 日皮会誌. 125(12) : 2211-2215, 2015.
- 14) 佐伯 秀久: “22. 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患.” 膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療, 大槻マミ太郎, 中山書店: 108-112, 2012.
- 15) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅱb相二重盲検比較試験成績PS0010試験(CTD 2.7.6-PsO 6.2.1)
- 16) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会ほか: 日皮会誌. 129(13) : 2675-2733, 2019.
- 17) 審査報告書(乾癬性関節炎/強直性脊椎炎/X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)
- 18) 承認時評価資料: 海外第Ⅱb相二重盲検比較試験成績PA0008試験(CTD 2.7.6-PsA.1.1)
- 19) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績PA0010試験(CTD 2.7.6-PsA.1.2)
- 20) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績PA0011試験(CTD 2.7.6-PsA.1.3)
- 21) Zouboulis CC, et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 29(4) : 619-644, 2015.
- 22) Danby FW, et al.: Dermatol Clin. 28(4) : 779-793, 2010.
- 23) Alikhan A, et al.: J Am Acad Dermatol. 60(4) : 539-561, 2009.
- 24) Molina-Leyva A, et al.: Dermatology. 236(1) : 59-65, 2020.
- 25) Canoui-Poitrine F, et al.: J Am Acad Dermatol. 61(1) : 51-57, 2009.
- 26) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績HS0003試験(CTD 2.7.6.1.2)
- 27) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績HS0004試験(CTD 2.7.6.1.3)
- 28) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相非盲検並行群間継続投与試験成績HS0005試験(CTD 2.7.6.2.1)
- 29) Blauvelt A, et al.: J Invest Dermatol. 135(8) : 1946-1953, 2015.
- 30) Ishigame H, et al.: Immunity. 30(1) : 108-119, 2009.
- 31) Wakke M, et al.: J Am Acad Dermatol. 65(6) : 1135-1144, 2011.
- 32) Medzhitov R.: Nature. 449(7164) : 819-826, 2007.
- 33) Weaver CT, et al.: Annu Rev Immunol. 25 : 821-852, 2007.
- 34) Stark MA, et al.: Immunity. 22(3) : 285-294, 2005.
- 35) Takeshita J, et al.: J Am Acad Dermatol. 76(3) : 377-390, 2017.
- 36) Gálvez J.: ISRN Inflamm. 25 : 928461, 2014.
- 37) Fieldhouse KA, et al.: Drugs Context. 9 : 2020-2-1, 2020.
- 38) Li WQ, et al.: Ann Rheum Dis. 72(7) : 1200-1205, 2013.
- 39) Murugaiyan G, et al.: J Immunol. 183(7) : 4169-4175, 2009.
- 40) Zou W, et al.: Nat Rev Immunol. 10(4) : 248-256, 2010.
- 41) Yang B, et al.: Mediators Inflamm. 2014 : 623759, 2014.
- 42) Fabre J, et al.: Int J Mol Sci. 17(9) : 1433, 2016.
- 43) Wilke CM, et al.: Carcinogenesis. 32(5) : 643-649, 2011.
- 44) Takeshita J, et al.: J Am Acad Dermatol. 76(3) : 393-403, 2017.
- 45) Pietrzak A, et al.: Mediators Inflamm. 2018 : 9602362, 2018.
- 46) 一般社団法人日本医真菌学会: 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン. 2021.
- 47) 日本歯科薬物療法学会口腔カンジダ症薬物療法ガイドライン制定委員会編: 口腔カンジダ症薬物療法の指針—治療とケアに役立つ基礎と臨床—. 医歯薬出版, 2016.

関連情報

GS1バーコード※(販売包装単位)

320mg オートインジェクター	160mg オートインジェクター	160mg シリンジ
 (01)14987700000208	 (01)14987700000185	 (01)14987700000178

※専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書を開覧できます。

ビンゼレックス®

皮下注160mg
オートインジェクター・シリンジ
皮下注320mg
オートインジェクター



生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

販売名	ビンゼレックス 皮下注160mg シリンジ	ビンゼレックス 皮下注160mg オートインジェクター	*ビンゼレックス 皮下注320mg オートインジェクター
承認番号	30400AMX00010000	30400AMX00011000	30700AMX00013000
販売開始	2022年4月	2022年4月	2025年5月

貯法：2～8℃で保存 有効期間：3年

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.5参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* 3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビンゼレックス皮下注 160mg		ビンゼレックス皮下注 320mg
	シリンジ 1.0mL	オートインジェクター 1.0mL	オートインジェクター 2.0mL
有効成分・含量*	ビメキシマブ(遺伝子組換え)		
	160mg		320mg
添加剤*	グリシン ポリソルベート80	16.5mg 0.40mg	グリシン ポリソルベート80
			33.0mg 0.80mg

*シリンジ又はオートインジェクター1本中

本剤の有効成分ビメキシマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	ビンゼレックス皮下注 160mg		ビンゼレックス皮下注 320mg
	シリンジ	オートインジェクター	オートインジェクター
色・性状	無色～淡褐色を呈する透明～微濁の液		
pH	5.1 ± 0.2		
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1		

* 4. 効能又は効果

ビンゼレックス皮下注160mg シリンジ

ビンゼレックス皮下注160mg オートインジェクター

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

化膿性汗腺炎

ビンゼレックス皮下注320mg オートインジェクター

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

化膿性汗腺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

- ・光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及び患者。
- ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

〈化膿性汗腺炎〉

5.5 化膿性汗腺炎に対し局所療法や抗菌薬の投与が必要となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。[1.3参照]

5.6 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。[17.臨床成績]の項の内容、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.9、17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキシマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキシマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキシマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキシマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 自己投与は4週間隔以内の投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及び対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1.1, 2.2, 8.2参照]

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - インターフェロニンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症(0.5%)

本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1.1, 1.2, 2.1, 8.1, 9.1.1参照]

11.1.2 好中球数減少(0.7%)

11.1.3 炎症性腸疾患(0.3%)

[9.1.3参照]

11.1.4 重篤な過敏症反応(0.1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	口腔カンジダ症(10.1%)、上気道感染	毛包炎、白癬感染、耳感染、結膜炎	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、単純ヘルペス感染(単純ヘルペス、口腔ヘルペス等)、外陰部腔カンジダ症
神経系障害		頭痛	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹(皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等)	ざ瘡
一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻しておくことが望ましい。その他の方法(電子レンジや温水等)で本剤を温めないこと。

14.1.2 本剤を振らないこと。

14.1.3 投与前に内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないこと。

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、癬痕、皮膚線条がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

* 14.2.4 投与毎に注射部位を変えること。なお、1回320mg投与の際に、160mg製剤を用いる場合には、同一箇所への2本の注射は避けること。

14.2.5 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

(1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、52週又は56週まで投与したところ、約45%(116/257例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約34%(40/116例、本剤を投与した全患者の約16%[40/257例])に中和抗体が認められた。日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、48週まで投与したところ、約46%(30/66例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約53%(16/30例、本剤を投与した全患者の約24%[16/66例])に中和抗体が認められた。抗ピメクシマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ピメクシマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

注)膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で16週時にIGA0/1未達成の場合は16週以降も4週間隔投与を継続。

(乾癬性関節炎)

(2) 国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、16週まで投与したところ、約31%(218/698例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約33%(72/218例、本剤を投与した全患者の約10%[72/698例])に中和抗体が認められた。本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与した患者(PA0010試験に参加した患者)では、約47%(201/431例)で抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約38%(77/201例、本剤を投与した全患者の約18%[77/431例])に中和抗体が認められた。抗ピメクシマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

(強直性脊椎炎)

(3) 国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約44%(86/194例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約44%(38/86例、本剤を投与した全患者の約20%[38/194例])に中和抗体が認められた。抗ピメクシマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

(X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

(4) 国際共同試験においてX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約57%(68/119例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約44%(30/68例、本剤を投与した全患者の約25%[30/119例])に中和抗体が認められた。抗ピメクシマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

(化膿性汗腺炎)

(5) 海外及び国際共同試験において化膿性汗腺炎患者に本剤320mgを16週後までは2週間隔、その後は4週間隔で、48週まで投与したところ、約59%(171/291例)の患者に抗ピメクシマブ抗体が認められ、そのうち約63%(108/171例、本剤を投与した全患者の約37%[108/291例])に中和抗体が認められた。抗ピメクシマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

(1) 乾癬患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,789例について、悪性腫瘍(非黒色皮膚癌を除く)の発現頻度は0.4/100人年(7/1,789例)であり、乾癬患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.5~2.9/100人年)と同程度であった。[1.1, 8.4参照]

(乾癬性関節炎)

(2) 乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,413例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.6/100人年(17/1,413例)であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.6/100人年)と同程度であった。[1.1, 8.4参照]

(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

(3) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者928例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.3/100人年(6/928例)であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100人年である。[1.1, 8.4参照]

(化膿性汗腺炎)

(4) 化膿性汗腺炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,041例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.7/100人年(9/1,041例)であった。なお、化膿性汗腺炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年である。[1.1, 8.4参照]

15.1.3 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保管すること。25℃以下で保管する場合には、30日以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいられた状態で避光保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(ピンゼックス皮下注160mgシリンジ)

1.0mL [1本]

(ピンゼックス皮下注160mgオートインジェクター)

1.0mL [1本]

(ピンゼックス皮下注320mgオートインジェクター)

2.0mL [1本]

2025年5月改訂(第7版)

*2025年1月改訂(第6版)

■詳細は電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2025年5月作成
BKZ_25003_2